Тиісті фармацевтикалық практикаларды бекіту туралы

Күшін жойған

Қазақстан Республикасы Денсаулық сақтау және әлеуметтік даму министрінің 2015 жылғы 27 мамырдағы № 392 бұйрығы. Қазақстан Республикасының Әділет министрлігінде 2015 жылы 30 маусымда № 11506 болып тіркелді. Күші жойылды - Қазақстан Республикасы Денсаулық сақтау министрінің м.а. 2021 жылғы 4 ақпандағы № ҚР ДСМ-15 бұйрығымен.

Ескерту. Күші жойылды - ҚР Денсаулық сақтау министрінің м.а. 04.02.2021 № ҚР ДСМ-15 (алғашқы ресми жарияланған күнінен кейін күнтізбелік он күн өткен соң қолданысқа енгізіледі) бұйрығымен.

"Халық денсаулығы және денсаулық сақтау жүйесі туралы" Қазақстан Республикасының 2009 жылғы 18 қыркүйектегі Кодексінің 7-бабы 1-тармағының 115) тармақшасына сәйкес **БҰЙЫРАМЫН**:

1. Мыналар:

1) осы бұйрыққа 1-қосымшаға сәйкес Тиісті зертханалық практика (GLP) стандарты;

2) осы бұйрыққа 2-қосымшаға сәйкес Тиісті клиникалық практика (GCP) стандарты;

3) осы бұйрыққа 3-қосымшаға сәйкес Тиісті өндірістік практика (GMP) стандарты;

4) осы бұйрыққа 4-қосымшаға сәйкес Тиісті дистрибьюторлық практика (GDP) стандарты;

5) осы бұйрыққа 5-қосымшаға сәйкес Тиісті дәріханалық практика (GPP) стандарты;

6) осы бұйрыққа 6-қосымшаға сәйкес Тиісті фармакологиялық қадағалау практикасының стандарты (GVP) бекітілсін.

2. Қазақстан Республикасы Денсаулық сақтау және әлеуметтік даму министрлігінің Медициналық және фармацевтикалық қызметті бақылау комитеті :

1) осы бұйрықты Қазақстан Республикасы Әділет министрлігінде мемлекеттік тіркеуді;

2) осы бұйрықты Қазақстан Республикасы Әділет министрлігінде мемлекеттік тіркегеннен кейін күнтізбелік он күн ішінде мерзімді баспа басылымдарында және Қазақстан Республикасы нормативтік құқықтық актілерінің "Әділет" ақпараттық-құқықтық жүйесінде ресми жариялауға жіберуді;

3) осы бұйрықты Қазақстан Республикасы Денсаулық сақтау және әлеуметтік даму министрлігінің интернет-ресурсында орналастыруды қамтамасыз етсін.

3. Осы бұйрықтың орындалуын бақылау Қазақстан Республикасының Денсаулық сақтау және әлеуметтік даму вице-министрі А.В. Цойға жүктелсін.

4. Осы бұйрық алғашқы ресми жарияланған күнінен кейін күнтізбелік он күн өткен соң қолданысқа енгізіледі.

Қазақстан Республикасының
Денсаулық сақтау және
әлеуметтік даму министрі *Т. Дүйсенова*

Қазақстан Республикасы
Денсаулық сақтау және
әлеуметтік даму Министрінің
27 мамыр 2015 жылғы
№ 392 бұйрығына 1 қосымша

Тиісті зертханалық практика стандарты (GLP)

Ескерту. 1-қосымшаға өзгеріс енгізілді – ҚР Денсаулық сақтау министрінің 08.05.2019 № ҚР ДСМ-71 (алғашқы ресми жарияланған күнінен кейін күнтізбелік он күн өткен соң қолданысқа енгізіледі) бұйрығымен.

1	**Кіріспе**
	Тиісті зертханалық практика стандарты (әріқарай – Стандарт) дәрілік Заттардың және (немесе) дәрілік препараттардың құрамындағы заттардың қауіпсіздігі бойынша клиникаға дейінгі (клиникалық емес) зерттеулерінде қолданылады. Зерттеу мақсаты олардың қасиеттері және (немесе) адамның денсаулығына және қоршаған ортаға қауіпсіздігі туралы деректер алу болып табылады. Стандарттың мақсаты – зерттеу нәтижелерінің сапасын қамтамасыз етуге көмек көрсету. Стандартты дәрілік заттардың, медициналық бұйымдардың құрамындағы зерттелетін заттың қауіпсіздігі бойынша клиникалық емес зерттеулерде қолдану керек. Бұл сыналатын заттар көбіне синтетикалық химикаттар, немесе шығу тегі табиғи немесе биологиялық, ал кейбір жағдайларда тірі организмдер болып табылады. Бұл сыналатын заттарды зерттеу мақсаты олардың қасиеті және (немесе) адамның денсаулығына және қоршаған ортаға қауіпсіздігі туралы деректер алу болып табылады. Осы Стандарттың принциптерін қолдану саудада техникалық кедергілер жасалуын жоюға және адамның денсаулығы мен қоршаған ортаны қорғауды әріқарай жақсартуға көмегін тигізеді. Стандарт қолданылатын адамның денсаулығы мен қоршаған орта қауіпсіздігінің клиникаға дейінгі (клиникалық емес) зерттеулерде зертханада және виварий жағдайларында жүргізілетін жұмыс қамтылады. Стандарт адамның денсаулығы мен қоршаған орта қауіпсіздігінің клиникаға дейінгі және клиникалық емес зерттеулерге сараптама жүргізудің барлығына қолданылады, оны жүргізу "Халық денсаулығы және денсаулық сақтау жүйесі туралы" Қазақстан Республикасының Кодексі 63-бабының 1-тармағына сәйкес талап етіледі. Стандарт оның Қазақстан Республикасында қолданылу тәжірибесін ескере отырып, сондай-ақ 5 жылда 1 реттен сирек емес қажетті өзгерістер мен толықтырулардың енгізілуімен клиникаға дейінгі (клиникалық емес) зерттеулер жүргізудің халықаралық нормаларының ережелері өзгерген жағдайда жүйелі негізде қарастырылады. Стандарт басқа да заттарды және өнім түрлерін зерттеу мақсатында қолданылады.

2.	**Терминдер**

Стандартта келесі терминдер қолданылады:
1.1. аппаратпен қамтамасыз ету – компьютердің өзін, сондай-ақ оның шеткергі компоненттерін қоса, компьютерлендірілген жүйенің физикалық компоненттері.
1.2. асептикалық жағдайлар - микробтық және (немесе) вирустық жұқтыру мүмкіндігі ең төмен етілген жұмыс істейтін ортада ұсынылатын немесе қолданыстағы жағдайлар.
1.3. зерттеу аудиті - бастапқы деректерді ұсыну дәлдігін анықтау, зерттеу хаттамасына, жоспарына, бағдарламасына және стандартты операциялық рәсімдерге сәйкес сынақ жүргізу, есепте сипатталмаған қосымша ақпарат және деректерді алған кезде қолданылатын әдістердің зерттеуге жұмылдырылған барлық тараптарда олардың дұрыстығына әсер еткендігінің анықтамаларын алу мақсатында бастапқы деректерді және оған қатысы бар ақпараттарды аралық және қорытынды есеппен жүйелі, тәуелсіз және құжаттандырылған салыстыру.
1.4. валидация – нақты пайдалану немесе қолдануға арналған талаптардың орындалғанының объективті куәлігін беру негізінде растау;
1.5. компьютерлендірілген жүйе валидациясы - компьютерлік жүйенің қарастырылған қолданылу саласы үшін қолайлы екендігін растау;
1.6. виварий - клиникаға дейінгі (клиникалық емес) зерттеулер жүргізген кезде жануарларды пайдалану үшін асырау және (немесе) көбейту орны.
1.7. жетекші зерттеуші (жауапты зерттеуші) - бірнеше алаңдарда (шағын орталықтық зерттеу) зерттеу жүргізілген жағдайда зерттеу жетекшісінің атынан әрекет ететін және оның жүргізуіне берілген зерттеу фазалары үшін жауапкершілік жүктелетін тұлға;
1.8. гендік трансфекция - қожайын-жасушасына бөгде, қосымша дезоксирибонуклейн қышқылын (бұдан әрі қарай - ДНҚ) (дара немесе көптеген гендер) енгізу;
1.9. зерттеудің басталу күні - зерттеу жетекшісі зерттеу хаттамасына, жоспарына, бағдарламасына қол қойған күн;
1.10. эксперименттің басталу күні - алғашқы спецификалық зерттеу деректерін алған күн;
1.11. зерттеудің аяқталу күні - зерттеу жетекшісінің қорытынды есепке қол қойған күні.
1.12. эксперименттің аяқталу күні - зерттеудегі деректерді алудың соңғы күні;
1.13. шарт - жұмыс көлемін бөлуге, құқықтарына, міндеттеріне және қажет болғанда қаржылық мәселелерге қатысты келіскендікті анықтайтын екі немесе одан да көп тараптар арасындағы жазбаша, мерзімі көрсетілген және қол қойылған келісім.
1.14. клиникаға дейінгі (клиникалық емес) зерттеу - спецификалық әсерін және (немесе) адам денсаулығына қауіпсіздігінің дәлелдерін зерттеу мақсатында бағалаудың ғылыми әдістерін қолдану арқылы аурулардың профилактикасында, диагностикалау және емдеу әдістері мен технологияларын, зерттелетін затты (дәрілік затты) немесе физикалық әсерін, құралдарын зерттеуге қатысты химиялық, физикалық, биологиялық, микробиологиялық, фармакологиялық, токсикологиялық және басқа да эксперименттік зерттеулер немесе зерттеулер сериясы;
1.15. құжаттама - дәрілік заттың клиникаға дейінгі (клиникалық емес) зерттеулерінің әдістерін, ұйымдастырылуын және (немесе) нәтижелерін сипаттайтын немесе тіркейтін кез келген түрдегі жазбалар, зерттеуге әсер ететін факторлар және қабылданған шаралар;
1.16. зерттеу хаттамасының, жоспарының, бағдарламасының өзгерістері - зерттеудің басталу күнінен кейін зерттеу хаттамасына, жоспарына, бағдарламасына енгізілетін жоспарлы түзетулер (өзгерістер енгізу);
1.17. инспектор - сынақ зертханаларының инспекциясын және дәрілік заттардың клиникаға дейінгі (клиникалық емес) зерттеулерінің аудиттерін орындайтын тұлға;
1.18. сынақ зертханасының инспекциясы - Стандарт қағидаттарына сәйкестігінің дәрежесін бағалау үшін зертханалық практикалық әрекеттерді және рәсім орнындағы тесеру
1.19. in vitro (ин витро) зерттеулері - тест-жүйелер ретінде көп жасушалы бүтін организмдер емес, бүтін организмдерден оқшауланған микроорганизмдер немесе материалдар немесе олардың имитациялары пайдаланылатын зерттеулер;
1.20. сынақ зертханасы - тиісті салада дәрілік заттардың клиникаға дейінгі (клиникалық емес) зерттеулерін жүргізуге арналған материалдық-техникалық базасы мен білікті қызметкерлері бар зертхана, ұйым;
1.21. зерттелетін зат (дәрілік зат) - зерттеуге жататын зат (дәрілік зат);
1.22. сынақ алаңы - сынақтың қандай да бір сатысын жүргізу орны;

1.23. бастапқы деректер - зерттеудегі бастапқы бақылаулар мен қызмет түрлерінің нәтижелері болып табылатын бастапқы жазбалар мен құжаттама немесе олардың куәландырылған көшірмелері;
1.24. бастапқы код - компьютермен орындалмас бұрын машина оқи алатын формаға ауыстыру қажет адамның оқуына жарамды (бағдарламалау тілі) түрде айқындалған түпнұсқалық компьютерлік бағдарлама;
1.25. калибрлеу – өлшейтін техника (аспап) арқылы алынған көрсеткіш пен өлшенетін (бастапқы) мөлшер мәні арасындағы тәуелділікті анықтау;
1.26. жасушалық желілер - иммортализацияға дейін генетикалық өзгеріске ұшыраған және осының салдарынан ұзартылған in vitro (ин витро) кезеңдері ішінде көбеюге қабілетті және жасушалар банкісінде ұлғая алатын және криоконсервацияға ұшырай алатын жасушалар;
1.27. компьютерлендірілген жүйе - белгілі бір функцияларды немесе функциялар топтамасын орындау үшін әзірленген және жинақталған аппараттық құралдар және солармен байланысты бағдарламалық қамту компоненттерінің тобы;
1.28. өзгерістерді бақылау - компьютерлендірілген жүйеде қандай да бір өзгерістер пайда болғаннан кейін валидация процесінің қажеттілігін анықтау мақсатында жүйелі операциялар мен өзгерістерді тұрақты бағалау және құжаттандыру;
1.29. құпиялылық - демеушіге және (немесе) сынақ зертханасына тиесілі ақпаратты құзыретті емес тұлғалардан құпияда ұстау;
1.30. компьютерлік қауіпсіздік - компьютерлік аппараттық және бағдарламалық жасақтаманы кездейсоқ немесе қасақана қол жеткізуден, пайдаланудан, модификациялаудан, жоюдан немесе жариялаудан қорғау. Сонымен қатар, қызметкерлерге, деректерге, коммуникациялық байланыстарға және компьютерлік инсталляцияларды физикалық және логикалық қорғау да қауіпсіздікке жатады;
1.31. қысқа мерзімдік зерттеу - қысқа мерзімде жүргізілген және стандартты әдістер кеңінен қолданылған зерттеу;
1.32. қабылдап алу критерийлері - сынақ сатысын сәтті аяқтау немесе жеткізу талаптарын орындау үшін сәйкес келуі тиіс құжаттандырылған критерийлер;
1.33. қатер шегіндегі фазалар - зерттеудің сапасы, нақтылығы және сенімділігі дұрыс орындалуына байланысты болатын зерттеу аясындағы жекелей белгілі бір рәсімдер немесе қызмет түрлері;
1.34. монитор - клиникаға дейінгі (клиникалық емес) зерттеуге мониторинг жүргізуге жауапты дәрілік затты әзірлеушінің, тапсырыс берушінің, демеушінің (оның өкілетті тұлғасының) өкілі;
1.35. мониторинг - клиникаға дейінгі (клиникалық емес) зерттеудің орындалуын бақылау және хаттамаға, жоспарға, бағдарламаға, стандарты операциялық рәсімдерге және осы стандартқа сәйкес оның жүргізілуін, деректердің жиналуын және зерттеу нәтижелерінің ұсынылуын қамтамасыз ету рәсімі;
1.36. көп орталықтық зерттеу - фазалары біреуден де көп алаңдарда жүргізілетін зерттеу.
1.37. тиісті зертханалық практика (зертханалық практиканың стандарты) – заттарды (дәрілік заттарды) клиникаға дейінгі (клиникалық емес) зерттеулерді ұйымдастыру, жоспарлау, жүргізуге, нәтижелерді ресімдеуге және көрсетілген зерттеулердің сапасын бақылауға қойылатын талаптар жүйесі;.
1.38. адамның денсаулығы мен қоршаған орта қауіпсіздігінің клиникалық емес зерттеуі - зерттелетін затты оның қасиеттері және (немесе) қауіпсіздігі туралы деректер алу мақсатында зертханалық жағдайларда немесе қоршаған ортада тексеруден өткізу тәжірибесі немесе уәкілетті органдарға жолданатын тәжірибелер сериясы.
1.39. тасымалдағыш немесе еріткіш - зерттелетін затты (дәрілік затты) немесе салыстыру үлгісін немесе бақылау үлгісін араластыру, ұнтақтау немесе еріту үшін пайдаланылатын және оның тест-жүйеге енгізілуін жеңілдетуге мүмкіндік беретін зат;
1.40. сапаны қамтамасыз ету – Стандартқа зерттеу жүргізу сәйкестігін қамтамасыз ететін жүйелік және жоспарлы әрекеттер жиынтығы;
1.41. салыстыру үлгісі (бақылау үлгісі) - зерттелетін затпен (дәрілік затпен) салыстыру үшін негіз ретінде пайдаланылатын заттың (дәрілік заттың) үлгісі. Физикалық, химиялық, биологиялық және фармацевтикалық қасиеттерін салыстыру негізінде зерттелетін заттың (дәрілік заттың) қауіпсіздігін ғылыми әдістермен бағалау үшін пайдаланылатын зат (дәрілік зат).
1.42. үлгілер/сынамалар - зерттеу, талдау немесе сақтау мақсатында сынақ тест-жүйесінен алынған материалдар.
1.43. жалпы танылған техникалық стандарттар - стандарттау жөніндегі ұлттық немесе халықаралық

органдар таратқан стандарттар.
1.44. уәкілетті орган – Қазақстан Республикасы аумағында дәрілік заттар және инспекция клиникаға дейінгі (клиникалық емес) зерттеулер жүргізудегі сынақ зертханаларында дәрілік заттар мен медициналық бұйымдардың айналысы саласында стандарттың сақталуына бақылау жүргізетін мемлекеттік орган (бұдан әрі – уәкілетті орган);
1.45. негізгі кесте - ресурстарды бөлу және жоспарлау жүйесі;
1.46. зерттеу хаттамасынан, жоспарынан, бағдарламасынан ауытқулар - зерттеу басталған күннен кейін зерттеу хаттамасынан, жоспарынан, бағдарламасынан әдейі емес шегіну;
1.47. патенттелген материал - заңсыз пайдаланудан заңмен қорғалған материал;
1.48. бастапқы жасушалар - өмір сүру ұзақтығы шектелген жануар немесе өсімдік көзінен оқшауланған жасушалар;
1.49. айқаспалы ластану - әдейі емес енгізілетін және зерттелетін затты ластайтын немесе тест-жүйені зақымдайтын зерттелетін заттың басқа зерттелетін затпен немесе тест-жүйенің басқа зерттелетін затпен немесе басқа тест-жүйемен ластануы;
1.50. шеткергі компоненттер - интерфейстің көмегімен байланысты кез келген жабдық немесе қосымша немесе алыстатылған компоненттер;
1.51. өлшеу құралдарын тексеру - белгіленген техникалық және метрологиялық талаптарға өлшеу құралдарының сәйкестігін анықтау және растау мақсатында мемлекеттік метрологиялық қызмет немесе басқа да аккредитацияланған заңды тұлға орындайтын операциялар жиынтығы;
1.52. жеткізуші - сынақ зертханасымен жасалған шарт аясында жабдықтармен, реактивтермен, шығын материалдарымен, тест-жүйелермен клиникаға дейінгі (клиникалық емес) зерттеулерді қамтамасыз ету бойынша міндеттерді орындайтын заңды тұлға;
1.53. қабылдап алу сынақтары - сынақ зертханасының қабылдау критерийлеріне сәйкестігін, сондай-ақ пайдалануға арналған жүйенің тиімділігін анықтау мақсатында болжамды жұмыс ортасында компьютерлендірілген жүйенің орындаған сынағы;
1.54. бағдарламалық қамту - операциялық жүйе - компьютер жұмысын бақылайтын бағдарлама немесе бағдарламалардың, стандартты (әдеттегі) бағдарламалардың және қосалқы бағдарламалардың жинағы;
1.55. бағдарламалық қамту - процестерді бақылау, жинау, өңдеу, деректерді беру және (немесе) мұрағаттау мақсатында сынақ зертханасының талаптарына алынған немесе әзірленген, бейімделген немесе ыңғайластырылған бағдарлама;
1.56. зерттеу хаттамасы, жоспар, бағдарламасы - клиникаға дейінгі (клиникалық емес) зерттеу ресурстарының (оның сатылары мен бөлімдерін қоса) ұйымдастырылуы мен жоспарлануы, статистикалық аспектілер, рәсімдер, методология, негізгі міндеттер, сондай-ақ оларға қатысатын жүйелердің қауіпсіздігін қамтамасыз ететін шаралар бар құжат;
1.57. резервтік көшіру - жүйе істен шыққан соң немесе апаттан кейін деректер файлы мен бағдарламалық жасақтаманы қалпына келтіру, деректерді өңдеуді жандандыру немесе баламалы компьютер жабдығын пайдалану үшін қабылданатын шаралар;
1.58. түйіндеме (өмірбаян) - білімін, кәсіби дайындығын және тәжірибесін растайтын құжат;
1.59. зерттеу жетекшісі - адамның денсаулығы мен қоршаған ортаның қауіпсіздігіне клиникалық емес жалпы зерттеу жүргізуге жауапты тұлға;
1.60. сынақ учаскесінің басшылығы (оны тағайындағанда) - бұл өз жауапкершілігіне жүктелген зерттеу сатысын (сатыларын) бақылауға және зерттеудің Стандартқа сәйкес жүргізілуіне жауапты тұлға;
1.61. сынақ зертханасының басшылығы - Стандартқа сәйкес сынақ зертханасының ұйымдастырылуы мен қызмет етуіне құзыреті және ресми жауапкершілігі бар тұлға;
1.62. сериясы - құрамының біртектілігі болжанатын және осы сияқты сипатталуы тиіс нысанда белгілі бір өндірістік цикл ішінде өндірілген, зерттелетін заттың белгілі бір мөлшері немесе партиясы;
1.63. сапаны қамтамасыз ету жүйесі - қызметкерлер тарапынан Стандарттың қадағалануына бағытталған және сынақ зертханасын басқаруды қамтамасыз етуге арналған шаралар кешені;
1.64. зерттелетін зат (дәрілік зат) спецификациясы - зерттелетін затқа (дәрілік затқа) қойылатын талаптарды белгілейтін құжат;
1.65. тест-жүйелерді спецификациялау - тест-жүйелерге қойылатын талаптарды белгілейтін құжат;
1.66. дәрілік заттың демеушісі (әзірлеушісі) - тапсырыс беретін, қаржылық қолдау көрсететін және (немесе) адамның денсаулығы мен қоршаған орта қауіпсіздігіне клиникаға дейінгі, клиникалық емес зерттеулер жүргізуге сұрау салатын заңды тұлға;

1.67. стандартты операциялық рәсімдер (бұдан әрі қарай - СОР) - әдетте зерттеулер жүргізу бойынша хаттамаларда, жоспарларда, бағдарламаларда немесе нұсқауларда зерттеуді қалай жүргізу керектігі немесе қызмет түрлері сипатталған құжатпен рәсімделген рәсімдер;
1.68. тест-жүйе - зерттеуде пайдаланылатын биологиялық, химиялық, физикалық жүйе, талдамалық құрал-жабдық немесе олардың біріктірілімі;
1.69. токсикогеномика - уытты заттарға уытты реакциялар мен осы уытты заттардың әсеріне ұшыраған нысандардың генетикалық бейіндерінде өзгерістер арасындағы арақатынасты анықтау мақсатында қоршаған ортаның стресс-факторына геномның реакциясын немесе уытты заттарды зерттеу;
1.70. токсикометабономика - уақытқа байланысты тірі жүйелердің патофизиологиялық стимулға көп параметрлі метаболизмдік реакциясын немесе нысана-орган уыттылығының спектральді ЯМР жинақтарымен байланысын және уыттылықтың жаңа суррогатты маркерлерін анықтау үшін ядролық-магниттік резонанс технологиясын (бұдан әрі қарай – ЯМР) пайдалану арқылы биосұйықтық құрамын жүйелі зерттеу арқылы генетикалық модификацияны сандық өлшеу.
1.71. уыттылық - бір рет немесе көп рет енгізу жағдайында зерттелетін материалдың организмге зиянды әсер ету шамасы.
1.72. трансгендік жасушалар - бір немесе одан көп бөгде ген трансфекциясын қабылдаған жасушалар, олардың осының салдарынан бастапқы жасушада әдетте болмайтын немесе тек экспрессияның төмен деңгейімен болатын сипаттамалары мен функциялары бар.
1.73. фаза (саты) - көпорталықты зерттеу жүргізген кезде сынақ алаңдарының бірінде жүргізілетін клиникаға дейінгі (клиникалық емес) зерттеудің белгілі бір түрі;
1.74. электронды қол қою - магниттік импульстер түріндегі жазба немесе аталған тұлғаның өз қолымен қойған қолының баламасы ретінде белгілі бір тұлғаның орындаған, бейімделген немесе авторландырылған кез келген белгідегі немесе белгілер бірізділігінің компьютерлік деректер трансляциясы (компиляция).

3. 2. Негізгі ережелер

2.1. Сапаны қамтамасыз ету жүйесі.

2.1.1. Жалпы ақпарат

2.1.1.1. Клиникаға дейінгі (клиникалық емес) зерттеулер жүргізетін сынақ зертханасының зерттеулердің Стандартқа сәйкес жүргізілетіндігін кепілдендіретін құжатпен рәсімделген сапаны қамтамасыз ету жүйесі болады.

2.1.1.2. Сапаны қамтамасыз ету жүйесінде бекітілген СОР бар, онда барлық зертханалық және өндірістік операциялардың жүзеге асырылу тәртібі егжей-тегжейлі және бірізді сипатталады, мыналарды қоса:

а) зерттелетін заттардың (дәрілік заттардың) және салыстыру үлгілерінің келіп түсуі, сәйкестендірілуі, таңбалануы, өңделуі, сынамалардың алынуы, пайдаланылуы, сақталуы және жойылуы/ (утилизациялануы);

б) өлшеу құралдары мен жабдықтарды тексеру және қызмет көрсету;

в) реактивтерді, қоректік орталарды, азықтарды дайындау;

г) жазбалар мен есептерді жүргізу және оларды сақтау;

д) зерттеу жүргізуде іске қосылған орынжайлар, барлық орынжайлар бойынша қызмет көрсету;

е) зерттелетін заттар мен тест-жүйелерді қабылдау, тасымалдау, жариялау, сипаттау, сәйкестендіру;

ж) зерттелетін заттың (дәрілік заттың) клиникаға дейінгі (клиникалық емес) зерттеу сапасын қамтамасыз ету бойынша хаттаманы, жоспарды, бағдарламаны жүзеге асыру.

2.1.1.3. Сынақ зертханасының жетекшісі сапаны қамтамасыз ету жүйесіне жауап беретін және оны сынақ зертханасының басқа қызметкерлері сақтауын қамтамасыз ететін бір немесе бірнеше тұлғаны тағайындайды.

2.1.1.4. Бұл тәуелсіз тұлға сапаны тексерумен зерттеу жүргізуге қатыстырылмайды және іске қосылмайды.

2.1.1.5. Сапаны қамтамасыз етуге жауапты қызметкердің міндеттеріне мыналар кіреді:

а) СОР әзірлеуге жауапкершілік, олардың сақталуын жүйелі тексеруді қоса, оларды сынақ зертханасына енгізу;

б) зерттеудің Стандартқа сәйкестігін, қызметкерлерге зерттеу хаттамасы, жоспары, бағдарламасының және СОР қолжетімділігін растау, сондай-ақ олардың зерттеу жүргізу кезіндегі орындалу дерегін растау мақсатында инспекция жүргізу.

Сапаны қамтамасыз ету бағдарламасында және стандартты операциялық рәсімдерде көрсетілгендерге сәйкес инспекциялар үш түрлі болады:

1. зерттеулер инспекциясы,

2. сынақ алаңдарының инспекциясы;

3. рәсімдер инспекциясы.

Осындай инспекциялар туралы құжаттамалар сапаны қамтамасыз ету жөніндегі бөлімге сәйкес сапаны қамтамасыз ету бойынша нұсқауға сәйкес сақталады.

в) әдістер, рәсімдер, бақылаулар мен нәтижелер нақты және толық жазылғанын және зерттеудің бастапқы мәліметтерін толық көрсететіндігін растау үшін қорытынды есептерді тексеру;

г) тексеру нәтижелері туралы жазбаша түрде сынақ зертханасының басшылығына, зерттеу жетекшісіне, жетекші зерттеушіге және қажет болғанда басқа да жетекшілік ететін қызметкерлерге хабарлау;

д) қорытынды есепке қоса берілетін қорытындыны дайындау және қол қою, онда тексерілетін зерттеудің сатысы туралы ақпаратты қоса, инспекциялық тексерулердің типтері, оларды жүргізу күндері және сынақ зертханасының басшылығына, зерттеу жетекшісіне және жетекші зерттеушіге инспекциялау нәтижелерін беру күні көрсетілген. Бұл қорытындыда, сондай-ақ, зерттеудің бастапқы деректері қорытынды есепте дұрыс көрсетілгені туралы ақпарат болуы тиіс.

2.2. Сынақ зертханасының қызметкері

2.2.1. Сынақ зертханасы басшылығының міндеттері

2.2.1.1. Сынақ зертханасы басшылығы Стандартқа сәйкестікті қамтамасыз етеді.

2.2.1.2. Басшылық мыналарды қамтамасыз етеді:

а) зерттеудің уақтылы және тиісінше жүргізілуі үшін қызметкерлер санының жеткілікті болуы, тиісті жабдықтың, қаражат пен материалдың болуы;

б) әрбір маман мен техникалық қызметкердің біліктілік есебін жүргізуі, оқытылуы, тәжірибесі мен жұмысының сипатталуы;

в) атқарылатын функцияларды түсіну, қажетті оқытуды ұсыну;

г) техникалық негізделген СОР болуы және орындалуы, СОР және оған өзгерістерді бекіту;

д) жауапты қызметкермен сапаны қамтамасыз ету жүйесінің болуы;

е) әр зерттеу басталар алдында зерттеу мақсатына сәйкес келетін біліктілігі бар зерттеу жетекшісі ретінде қызметкерді тағайындау. Зерттеу жетекшісін алмастыру бекітілген СОР сәйкес жүргізіледі және құжатпен рәсімделеді;

ж) көп орталықтық зерттеу жағдайында қажетіне қарай тиісті білімі, біліктілігі және тәжірибесі бар жетекші зерттеуші тағайындау. Жетекші зерттеушіні алмастыру бекітілген СОР сәйкес жүргізіледі және құжатпен рәсімделеді;

з)зерттеу жетекшісінің зерттеу хаттамасын, бағдарламасын құжатпен рәсімдеп бекіту;

и) зерттеу жетекшісі сапаны қамтамасыз ету бөлімінің қызметкеріне бекітілген зерттеу хаттамасы, жоспары, бағдарламасының берілуіне бақылау жасау;

к) СОР сәйкес барлық құжаттар есебін жүргізу;

л) мұрағатты басқаруға жауапты қызметкерді тағайындау;

м) негізгі кестені жүргізу;

н) көп орталықтық зерттеу жағдайында зерттеу жетекшісі, жетекші зерттеуші, сапаны қамтамасыз ету бағдарламасы және зерттеу қызметкері арасында тығыз байланыс орнату;

о) Стандартқа сәйкес компьютерлендірілген жүйелердің мақсатты пайдаланылуын, олардың валидациясын, жұмыс істеуін және қызмет көрсетуін бақылау рәсімдерін анықтау.

2.2.2. Зерттеу жетекшісінің міндеттері

2.2.2.1. Зерттеу жетекшісі зерттеуде орталықтандырылған бақылаушы тұлға болып табылады және зерттеудің жалпы жүргізілуіне және қорытынды есепті дайындауға жауап береді.

2.2.2.2. Зерттеу жетекшісі:

а) зерттеу хаттамасын, жоспарын, бағдарламасын және оның кез келген өзгертулерін күні мен қолын қоя отырып келісілуін;

б) зерттеу жүргізу бойынша жұмыстарды ұйымдастырады, зерттеуге қатысушылар арасында міндеттерді бөледі;

в) зерттеу жүргізуге қойылатын талаптарға сәйкес зерттеу хаттамасы, жоспары, бағдарламасы және оның барлық өзгертулері көшірмесінің сапаны қамтамасыз ету бөлімінің қызметкеріне уақтылы берілуін бақылайды;

г) зерттеу хаттамасы, жоспары, бағдарламасы және оның барлық өзгертулері, сондай-ақ СОР-дың зерттеу қызметкеріне берілуін қамтамасыз етеді;

д) зерттеу хаттамасының, жоспарының, бағдарламасының және қорытынды есептің және оларға енгізілетін өзгертулердің ресімделуін;

е) зерттеу хаттамасында, жоспарында, бағдарламасында көрсетілген рәсімдердің орындалуын, зерттеу сапасына және дұрыстығына қатысты зерттеу хаттама, жоспар, бағдарламасынан кез келген ауытқулардың ықпалын бағалайды және құжаттайды;

ж) барлық алынған бастапқы деректердің құжатпен рәсімделуін және тіркелуін;

з) зерттеуде пайдаланылатын компьютерлендірілген жүйелердің валидациядан өтуін бақылайды;

и) деректердің дұрыстығына жауап беретінін және зерттеудің Стандартқа сәйкестігін көрсете отырып, қорытынды есепке қол қояды және күнін көрсетеді.

к) зерттеу аяқталғаннан (немесе тоқтатылғаннан) кейін зерттеу хаттамасының, жоспарының, бағдарламасының, қорытынды есептің, бастапқы деректердің және барлық құжаттардың мұрағатталуын бақылау.

2.2.3. Жетекші зерттеуші тиісті Стандартқа сәйкес зерттеу жүргізілуін қамтамасыз етеді.

2.2.4. Зерттеуге қатысатын қызметкердің міндеттері

2.2.4.1. Зерттеу жүргізуге қатыстырылған қызметкер Стандартты орындауы тиіс.

2.2.4.2. Зерттеу қызметкері зерттеудегі оның жұмысына қатысы бар зерттеу хаттамасына, жоспарына, бағдарламасына және тиісті СОР қол жеткізе алады. Зерттеу хаттамасынан, жоспарынан, бағдарламасынан кез келген ауытқулар құжатпен рәсімделеді және тікелей зерттеу жетекшісіне және (немесе) қажет болғанда жетекші зерттеушіге беріледі.

2.2.4.3. Зерттеу қызметкері бастапқы деректерді уақтылы және нақты тіркеуге және олардың тиісті Стандартқа сәйкестігіне, сондай-ақ, осы деректердің сапасын қамтамасыз етеді.

2.2.4.4. Зерттеу қызметкері денсаулыққа төнетін қауіпті төмендету үшін сауықтыру профилактикалық шараларын қабылдайды және зерттеудің дұрыстығын қамтамасыз етеді. Қызметкер тиісті тұлғаға зерттеуге әсерін болдырмау және жою үшін санитариялық немесе медициналық жағдайлар туралы хабарлайды.

2.2.4.5. Қысқа мерзімді зерттеулерде зерттеу басшылығының және сапаны қамтамасыз ету бөлімінің жұмысын жеңілдету үшін қысқа мерзімді зерттеулерде Стандарт қолдану бойынша қысқа мерзімді зерттеулеріне арналған Стандарттың 1 қосымшасына сәйкес, in vitro (ин витро) зерттеулерінде Стандарт қолдану бойынша in vitro (ин витро) зерттеулеріне арналған Стандартқа 2 қосымшаға сәйкес нұсқаулық пайдалану керек.

2.2.4.6. Зерттеу жетекшісінің зерттеу жүргізудегі рөлі және лауазымдық міндеттемелері Стандартқа сәйкес Стандартқа 3 қосымшада регламенттелген.

2.3. Зерттеуге арналған орынжайлар

2.3.1. Жалпы ақпарат

2.3.1.1. Клиникаға дейінгі (клиникалық емес) зерттеулер жүргізуге арналған орынжайлар жүргізілетін зерттеулердің сапалы орындалуын қамтамасыз ету мақсатында жобаланады, салынады және пайдалануға беріледі.

2.3.1.2. Сынақ зертханасының құрылымының әрбір зерттеуді тиісінше жүргізу үшін түрлі қызмет түрлерін бөлудің талапқа сай дәрежесін қамтамасыз етуге мүмкіндігі бар.

2.3.2. Тест-жүйелерге арналған орынжай

2.3.2.1. Сынақ зертханасының тест-жүйелерді оқшауландыру үшін жеткілікті орынжайлары мен аумақтары болуы тиіс, онда биологиялық қауіптілігі белгілі немесе күдікті заттар немесе микроорганизмдер қатыстырылған.

2.3.2.2. Тест-жүйелердің зақымдалуының қолайсыз деңгейін болдырмау үшін ауруларды диагностикалауға, зерттеуге және бақылауға сәйкес келетін орынжайлары мен аумақтары болады.

2.3.2.3. Жұқтырудан, ластанудан немесе зақымдалудан тиісті қорғанысты қамтамасыз ететін зерттеуде пайдаланылатын шикізат пен жабдықты сақтайтын жеке орынжайлары немесе аумақтары болады.

2.3.3. Зерттелетін заттарға (дәрілік заттарға) және салыстыру үлгілеріне (бақылау үлгілеріне) зерттеу жүргізуге арналған орынжайлар.

2.3.3.1. Ластануды немесе араласып кетуді болдырмас үшін зерттелетін заттарды (дәрілік заттарды) және салыстыру үлгілерін (бақылау үлгілерін) сақтау және алу үшін жеке орынжайлар мен аумақтар бар.

2.3.3.2. Сыналатын заттарды сақтайтын орынжайлар немесе аумақтар құрамының, концентрациясының сақталуын, тазалықты, тұрақтылықты және қауіпті заттарды қауіпсіз сақтауды қамтамасыз ететін сынақ жүйелері орналастырылатын бөлмелер немесе аумақтардан бөлек орналасқан.

2.3.4. Мұрағаттауға арналған орынжайлар зерттеу хаттамаларын, жоспарын, бағдарламасын, бастапқы деректерді, қорытынды есептерді, сыналатын заттардың сынамалары мен үлгілерін қауіпсіз сақтауды қамтамасыз ету үшін жабдықталған. Мұрағаттың орналасуы және жұмыс режимі оның ішіндегісін бүлінуден қорғаумен қамтамасыз етеді.

2.3.5. Қалдықтарды алыстату және жою зерттеудің жүргізілуіне қауіп төндірмейтіндей және олардың нәтижелері бұрмаланбайтындай жағдайда орындалады. Бұл үшін қалдықтарды жинауға, сақтауға және шығаруға тиісті жағдай жасау қажет, сондай-ақ олардың белсенділігін жою және кейінгі тасымалдану шараларын қамтамасыз ету қажет.

2.4. Жабдықтар, материалдар және реактивтер

2.4.1. Зерттеуге қатысы бар, мәліметтерді жинау және сақтау, қоршаған орта факторларын бақылау үшін пайдаланылатын компьютерлендірілген жүйелерді қоса жабдықтар жүргізілетін зерттеу түрлеріне сәйкес келетін ерекшеліктерді, мақсаты мен тағайындалуын ескере отырып, орналастырылады.

2.4.2. Зерттеуде пайдаланылатын жабдыққа бекітілген СОР сәйкес мезгіл-мезгіл техникалық қызмет көрсетіледі, калибрленеді, тазартылады.

2.4.3. Зерттеуде пайдаланылатын жабдықтар мен материалдардың сынақ жүйелеріне кері әсерін тигізбеуі ескеріледі.

2.4.4. Химиялық заттар, реактивтер мен ерітінділер құрамы (тиісті концентрация жағдайында), жарамдылық мерзімі және сақтау ерекшеліктері туралы нұсқаулары көрсетіле отырып, таңбаланады. Алу көзі туралы, дайындалған күні және тұрақтылығы туралы ақпарат бар.

2.5. Тест-жүйелер

2.5.1. Физикалық, химиялық

2.5.1.1. Физикалық-химиялық зерттеулер үшін пайдаланылатын жабдық жүргізілетін зерттеу түріне сәйкес келеді.

2.5.1.2. Зерттеулер жүргізілген кезде физикалық, химиялық тест-жүйелер бүтіндігі қамтамасыз етіледі.

2.5.2. Биологиялық

2.5.2.1. Тиісті зерттеу сапасын қамтамасыз ету мақсатында биологиялық тест-жүйелердің орналасуына, сақталуына, өңделуіне және ұсталуына тиісті жағдай жасау қажет.

2.5.2.2. Жаңадан алынған жануардың және өсімдіктің сынақ жүйелері бекітілген СОР сәйкес оқшауланады. Зерттеу басталғанға дейін сынақ жүйелері тиісті карантиннен өтіп, пайдалануға рұқсат беріледі және зерттеу түріне және мақсатына сәйкес келеді. Ауру жұқтырған немесе зерттеу барысында зақымдалған сынақ жүйелері оқшауланады және зерттеледі, қажет болғанда зерттеу бүтіндігін сақтау керек. Кез келген ауруды диагностикалау және зерттеу зерттеу алдында және зерттеу барысында құжатта тіркелуі тиіс.

2.5.2.3. Алу көзін, тест-жүйелердің келген күні мен жағдайын тіркеу жүргізіледі.

2.5.2.4. Биологиялық сынақ жүйелері зерттелетін затты немесе салыстыру үлгісін (бақылау үлгісін) алғашқы енгізер, қолданар алдында тиісті уақыт кезеңі ішінде зерттеу жағдайына бейімделеді.

2.5.2.5. Пайдаланылатын тест-жүйелер олардың тиісті сәйкестендірілуі үшін тиісті таңбаланумен қамтамасыз етіледі

2.5.2.6. Орынжайды немесе сынақ жүйелері бар контейнерлерді пайдаланған кезде оларды ауық-ауық санитариялық өңдеп отыру қажет. Сынақ жүйесімен жанасатын материал құрамында зерттеу жүргізуге кедергі келтіретін деңгейде ластағыштар жоқ.

2.6. Сыналатын заттар (дәрілік заттар) және салыстыру үлгілері (бақылау үлгілері)

2.6.1. Сынамаларды алу, өңдеу, іріктеу және сақтау

2.6.1.1. Сыналатын заттардың (дәрілік заттардың) және салыстыру үлгілерінің (бақылау үлгілерінің) қасиеттері, қабылдаған күні, жарамдылық мерзімі және зерттеуде алынған және пайдаланылған мөлшері туралы ақпарат болуы.

2.6.1.2. Ластануды немесе араласып кеткенін жоққа шығаратын гомогенділік және тұрақтылықтың тиісті деңгейін қамтамасыз ету мақсатында сынамаларды өңдеу, іріктеу және сақтау шаралары көрсетіледі.

2.6.1.3. Сақтауға арналған контейнерде тиісті сәйкестендіру ақпараты, жарамдылық мерзімі және сақтау ерекшеліктері көрсетіледі.

2.6.2. Қасиеттерін сипаттау

2.6.2.1. Әрбір зерттелетін зат/(дәрілік зат) және салыстыру үлгісі (бақылау үлгісі) атаулары, физикалық, химиялық, биологиялық, фармакологиялық қасиеттері көрсетіле отырып, тиісінше сәйкестендіріледі (мысалы, Американдық химиялық қоғамның Химиялық рефератившік қызмет тізілімі бойынша коды, сәйкестендіру нөмірі).

2.6.2.2. Әр зерттеуде зерттелетін заттың (дәрілік заттың) және салыстыру үлгілерінің (бақылау үлгілерінің) серия нөмірі, тазалығы, құрамы, концентрациясы және басқа да сипаттамалары бар ақпарат талап етіледі.

2.6.2.3. Зерттелетін зат (дәрілік затты) демеуші әкелген жағдайларда зерттеуге арналған зерттелетін заттың (дәрілік заттың) түпнұсқалығын тексеру бойынша демеуші (әзірлеуші) мен сынақ зертханасы арасында бірлескен шара әзірленеді.

2.6.2.4. Сақтау және зерттеу жағдайында сыналатын заттардың (дәрілік заттардың) және салыстыру үлгілерінің (бақылау үлгілерінің) тұрақтылығы туралы білу керек.

2.6.2.5. Егер зерттелетін зат (дәрілік зат) қосымша материалмен бірге қолданылса, осы материалдағы зерттелетін заттың гомогенділігі, концентрациясы және тұрақтылығы анықталады.

2.6.2.6. Қысқа мерзімдіктен басқа әр зерттеуде талдамалық мақсаттар үшін зерттелетін заттың (дәрілік заттың) әр сериясының үлгілерін мұрағатта сақтау қамтамасыз етіледі.

2.7. Стандартты операциялық рәсімдер

2.7.1. Сынақ зертханасы зерттеу жүргізу барысында сынақ зертханасы алған деректердің сапасы мен дұрыстығын қамтамасыз етуге арналған сынақ зертханасы басшылығымен бекітілген жазбаша рәсімделген СОР болады. Стандартты операциялық рәсімдерге өзгерістер енгізу сынақ зертханасының басшылығымен мақұлданады.

2.7.2. Сынақ зертханасының әрбір жеке бөлімшесі және (немесе) әр алаңы олардың қызметіне жататын қолданыстағы СОР көшірмесі болуы тиіс. Осы СОР-ға қосымша материалдар ретінде жарияланған оқулықтарды, талдамалық әдістерді, мақалаларды және нұсқаулықтарды пайдаланады.

2.7.3. Зерттеуге қатысы бар СОР-дан ауытқу құжатпен рәсімделіп, зерттеу жетекшісі мен жетекші зерттеушімен бекітіледі.

2.7.4. СОР сынақ зертханасының қызмет түрлерінің әрқайсысы үшін жасалады. Төменде келтірілген СОР түрлерінің тізбесі мысал болып табылады.

2.7.5. Зерттелетін заттар (дәрілік заттар) және салыстыру үлгілері (бақылау үлгілері): сынамаларды алу, сәйкестендіру, таңбалау, өңдеу, іріктеу және сақтау.

2.7.6. Жабдықтар, материалдар және реактивтер.

а) жабдық: пайдалану, қызмет көрсету, тазалау және калибрлеу.

б) компьютерлендірілген жүйелер: валидация, қызмет етуі, қызмет көрсету, қауіпсіздігі, өзгерістерді бақылау және резервтік жүйе

в) материалдар, реактивтер және ерітінділер: дайындау және таңбалау.

2.7.7. Тіркеу, есептерді дайындау, сақтау: зерттеулерді кодтау, деректерді жинау, есептерді дайындау, индексация жүйелері, мәліметтерді өңдеу, компьютерлендірілген жүйелерді пайдалануды қоса.

2.7.8. Сынақ жүйелері:

а) сынақ жүйелерін сақтау орынжайларын және талаптарын дайындау.

б) сынақ жүйесін алу, беру, тиісінше орналастыру, сақтау, сипаттау, сәйкестендіру және өңдеу рәсімдері;

в) сынақ жүйесін дайындау, зерттеу алдында, барысында және соңындағы бақылаулар мен талдаулар.

	г) сыналатын алаңдарда тест-жүйелерді орналастыру. 2.7.9. Сапаны қамтамасыз ету рәсімдері: жоспарлау, кестелер құру, жүргізу, құжатпен рәсімдеу және инспекциялар туралы есептер дайындау бойынша СОР қызметкерінің жұмысы.
4.	**3. Зерттеу жүргізу**
	3.1. Зерттеу хаттамасы, жоспары, бағдарламасы 3.1.1. Әр зерттеу сынақ зертханасының басшылығымен және демеушімен (әзірлеушімен) келісілген жазбаша түрдегі хаттамасы, жоспары, бағдарламасымен жүргізіледі. 3.1.2. Зерттеу хаттамасы, жоспары, бағдарламасы күні көрсетіле отырып зерттеу жетекшісінің қолымен бекітіледі. 3.1.3. Зерттеу хаттамасы, жоспары, бағдарламасы түзетулері зертхана жетекшісінің күні көрсетіле отырып қойылған қолымен мақұлданып, негізделіп және зерттеу хаттамасына/жоспарына/ бағдарламасына қоса тігіледі. Зерттеу хаттамасы, жоспары, бағдарламасынан ауытқу зерттеу жетекшісі немесе жетекші зерттеуші (-лер) арқылы уақтылы күні көрсетіліп, мақұлданып, түсіндіріліп, сипатталады және зерттеудің бастапқы деректерімен бірге сақталады. 3.1.4. Қысқа мерзімдік зерттеулерде тиісті қосымшаларымен қоса жалпы зерттеу хаттамасы, жоспары, бағдарламасын пайдаланады. 3.2. Зерттеу хаттамасы, жоспары, бағдарламасының мазмұны 3.2.1. Зерттелетін заттың (дәрілік заттың) және салыстыру үлгісінің (бақылау үлгісінің) зерттеулік сәйкестендірілуі 3.2.1.1. Зерттеу дизайнын сипаттау; 3.2.1.2. Зерттеу мақсаты мен міндеті туралы ақпарат; 3.2.1.3. Код немесе атауы арқылы зерттелетін заттың (дәрілік заттың) сәйкестендірілуі; 3.2.1.4. Зерттелетін зат (дәрілік зат) оның сипатталуы, шығу тегі және сипаттамасы; 3.2.2. Демеуші (әзірлеуші) және сынақ зертханасы туралы ақпарат 3.2.2.1. Демеуші (әзірлеушінің) атауы және мекенжайы; 3.2.2.2. Қатыстырылған сынақ зертханалары және сынақ алаңдарының атауы мен мекенжайы; 3.2.2.3. Зерттеу жетекшісінің тегі және мекенжайы; 3.2.2.4. Жетекші зерттеушінің тегі мен мекенжайы, зерттеуге қатысқан зерттеушілердің тегі. 3.2.3. Күндері 3.2.3.1. Зерттеу жетекшісінің қолы қойылған зерттеу хаттамасының, жоспарының, бағдарламасының бекітілген күні. Сынақ зертханасы басшылығының және демеуші (әзірлеушінің) қолы қойылған зерттеу хаттамасының, жоспарының, бағдарламасының бекітілген күні. 3.2.3.2. Зерттеудің басталу және аяқталуының ұсынылған эксперименталь күні. 3.2.4. Зерттеу әдістері Зерттелетін заттың (дәрілік заттың) таңдалуы, тәсілдері және енгізу жолдары негізделе отырып зерттеуде пайдаланылатын тест-жүйелердің атаулары, зерттеу әдістері, статистикалық өңдеу әдістері, зерттеу жүргізу жөніндегі басқа да құжаттар егжей-тегжейлі сипатталады; 3.2.5. Келелі мәселелер (тиісті жағдайларда) 3.2.5.1. Сынақ жүйесінің таңдауын негіздеу; 3.2.5.2. Сынақ жүйесін, мысалы, түрін, штаммын, субштаммын, алу көзін, санын, жануарлар түрін, олардың дене салмағын, жынысын, жасын және басқа да маңызды ақпаратты сипаттау; 3.2.5.3. Қолдану тәсілі және мұндай таңдау себебі; 3.2.5.4. Дозалар деңгейі және (немесе) концентрациясы, қолдану жиілігі мен ұзақтығы; 3.2.5.5. Хронология сипаттамасын, барлық әдістерді, материалдар мен жағдайларды, жүргізілген талдаулардың түрі мен жиілігін, өлшемдерді, бақылауларды және зерттеулерді қоса, зерттеу құрылымы туралы егжей-тегжейлі ақпарат. 3.2.5.6. Бақылаулар туралы барлық мәліметтер (деректер) сақталады. 3.3. Зерттеу жүргізу

	3.3.1. Әр зерттеуге ерекше нөмір беріледі. Зерттеуде пайдаланылатын барлық үлгілер, жабдықтар мен материалдар қадағалап отыру мақсатында зерттеу материалдарында құжатпен көрсетіледі. Зерттеу оның хаттамасына, жоспарына, бағдарламасына сәйкес жүргізіледі. Зерттелетін заттардың (дәрілік заттардың) үлгілері және салыстыру үлгілері (бақылау үлгілері) сәйкестігін қамтамасыз ететін тиісті түрде таңбаланады. 3.3.2. Зерттеу барысында алынған барлық деректер мәліметтерді бөлек енгізу арқылы дәл және нақты тіркелуі тиіс. Барлық жазбаларға қол қойылып немесе визаланады және күні көрсетіледі. 3.3.3. Зерттеу хаттамасына, жоспарына, бағдарламасына енгізілетін барлық түзетулер мен өзгерістер себебі мен негіздемесі көрсетіле отырып жазылып, күні көрсетіліп және қол қойылады. 3.3.4. Компьютерге тікелей енгізу шамасы бойынша жиналған деректер оларды тікелей енгізуге жауапты тұлғаның деректерді енгізу сәтіне қарай сәйкестендіріледі. Компьютерлендірілген жүйе бастапқы деректерді жасырмай, мәліметтердің барлық өзгерістерімен бірге барлық бақылау журналдарының сақталуын қамтамасыз етеді. 3.3.5. Дәрілік заттардың клиникаға дейінгі (клиникалық емес) зерттеулері Стандарттың 5 қосымшасына сәйкес дәрілік заттардың клиникаға дейінгі (клиникалық емес) зерттеулерін жүргізу тәртібіне сәйкес жүргізіледі. 3.3.6. Көпорталықтық зерттеулер көпорталықтық зерттеулерді ұйымдастыру және жүргізуге арналған Стандарттың 6 қосымшасына сәйкес Стандартты қолдану бойынша нұсқаулыққа сәйкес жүргізіледі. 3.3.7. Компьютерленген жүйе Стандарттың 7 қосымшасына сәйкес Стандарттың компьютерленген жүйе қағидаттарын қолдану бойынша нұсқаулыққа сәйкес жүргізілуде пайдаланылады.
5	**4. Зерттеу нәтижелерін рәсімдеу**
	4.1. Жалпы ақпарат 4.1.1. Әр зерттеу үшін қорытынды есеп жасалады. 4.1.2. Қысқа мерзімдік зерттеу жүргізген кезде зерттеу ерекшеліктері туралы арнайы қосымшасымен бірге стандартталған қорытынды есеп дайындауға болады. 4.1.3. Ұзақ мерзімдік зерттеулер жүргізген кезде аралық есеп дайындалуы мүмкін. 4.1.4. Жетекші зерттеушілердің және зерттеуге қатыстырылған мамандардың есептеріне олар өз қолдарын қойып, күнін көрсетеді. 4.1.5. Қорытынды есепке зерттеу жетекшісі деректердің растығына жауапкершілікті қабылдайтыны туралы куәландыра отырып, қолын қойып, күнін көрсетеді. Стандарт қағидаттарына сәйкестік дәрежесі көрсетіледі. Қорытынды есеп бар болса, ұйымның мөрімен бекітіледі.
	4.1.6. Қорытынды есептегі өзгерістер мен толықтырулар есепке түзету түрінде ұсынылуы тиіс. Түзетулер немесе толықтырулар себебін дәл көрсету қажет. Барлық түзетулерге зерттеу жетекшісі қол қояды және күнін көрсетеді. 4.1.7. Қорытынды есеп форматының өзгеруі мемлекеттік тіркеу немесе реттегіш органның талаптарына сәйкес қорытынды есепке толықтыру немесе түзету ретінде қарастырылмайды. 4.2. Қорытынды есептің мазмұны 4.2.1. Зерттелетін заттың (дәрілік заттың) және салыстырмалы үлгінің (бақылау үлгісінің) зерттеу ұқсастығы; 4.2.1.1. Зерттеу дизайнының кең түрде сипатталуы; 4.2.1.2. Код немесе атауы арқылы зерттелетін зат (дәрілік зат) сәйкестендіріледі; 4.2.1.3. Атауы бойынша салыстыру үлгісін (бақылау үлгісін) сәйкестендіру; 4.2.1.4. Тазалығын, тұрақтылығын және гомогенділігін қоса, зерттелетін зат/дәрілік зат қасиеттерінің сипаттамасы. 4.2.2. Демеуші (әзірлеуші) және сынақ зертханасы туралы ақпарат. 4.2.2.1. Демеуші (әзірлеушінің) атауы және мекенжайы; 4.2.2.2. Қатыстырылған сынақ зертханаларының және сынақ алаңдарының атауы мен мекенжайы; Зерттеу жетекшісінің тегі мен мекенжайы; 4.2.2.3. Жетекші зерттеушінің (-лердің) тегі мен мекенжайы; 4.2.2.4. Қорытынды есеп үшін өз есептерін әкелген мамандардың тектері. 4.2.3. Зерттеудің және оның сатыларының басталу және аяқталу күндері.

	4.2.4. Зерттеудің мақсаты мен міндеті; 4.2.5. Материалдар мен зерттеу әдістерін сипаттау 4.2.5.1. Пайдаланылатын материалдар мен зерттеу әдістерін сипаттау 4.2.5.1.1. Оның физикалық, химиялық, биологиялық және фармацевтикалық қасиеттері, дайын дәрілік нысанның құрамы туралы мәліметтерді қоса, зерттелетін затты (дәрілік затты) сипаттау; 4.2.5.1.2. Клиникаға дейінгі зерттеулер үшін іріктеліп алынған тест-тест-жүйелердің сипаттамасы мен негіздемесі; 4.2.5.1.3. Биологиялық тест-жүйені (жануарлардың) пайдаланған жағдайда әр топтағы жануардың түрін, жасын, санын, жынысын, дене салмағының көрсеткішін, қоректену көзін көрсету керек; 4.2.5.1.4. Зерттелетін заттың (дәрілік заттың) дозалау режимі, енгізілу жиілігі мен жолы; 4.2.5.1.5. Зерттелетін затқа (дәрілік затқа) клиникаға дейінгі (клиникалық емес) зерттеу жүргізу сызбасы ; 4.2.5.1.6. Нәтижелерді статистикалық өңдеу әдістерін сипаттау. 4.2.6. Нәтижелер 4.2.6.1. Нәтижелерге қысқаша шолу; 4.2.6.2. Зерттеу хаттамасы, жоспары, бағдарламасы талап еткен барлық ақпарат пен деректер; 4.2.6.3. Есептер мен статистикалық маңыздылықты сандық анықтауды қоса, нәтижелерді, тиісті статистикалық өңделуі және оларға пікірлері бар жалпылама кестелерді (графиктерді) ұсыну; 4.2.6.4. Нәтижелер мен қорытындыларды бағалау және талқылау. 4.2.7. Сақтау. Зерттелетін заттың (дәрілік заттың) және салыстырмалы үлгілердің (бақылау үлгілерінің), қорытынды есептің бастапқы деректерінің сынамаларын, хаттамасын, жоспарын, бағдарламасын сақтау орны.
6	**5. Құжаттар мен материалдардарды сақтау**
	5.1. Зерттеуге қатысы бар құжаттар, егер демеуші сақтау мерзімі туралы басқаша белгілемесе, дәрілік затты тіркеуді алғаннан кейін мұрағаттарда бес жылдан кем емес уақыт сақталады: 5.1.1. Зерттеу хаттамасы, жоспары, бағдарламасы, бастапқы деректер, зерттелетін заттың (дәрілік заттың) және салыстыру үлгілерінің (бақылау үлгілерінің) сынамалары және әр зерттеу туралы қорытынды есеп; 5.1.2. Барлық жүргізілген инспекциялар мен аудиттер туралы құжаттар; 5.1.3. Қызметкердің біліктілігі, оқытылғаны, тәжірибесі туралы құжаттар және қызметкердің қызметтік нұсқаулықтары; 5.1.4. Жабдықты пайдалануы және калибленуі туралы құжаттар мен есептер; 5.1.5. Компьютерлендірілген жүйелердің валидациясы туралы құжаттар;
	5.1.6. Барлық алдыңғы СОР туралы құжаттар; 5.1.7. Қоршаған ортаның жай-күйін бақылау туралы құжаттар. Құжаттарды сақтаудың белгіленген кезеңі болмағанда зерттеудің кез келген материалын сақтау уақыты туралы қорытынды шешім құжатпен рәсімделеді. Егер сыналатын заттың (дәрілік заттың) және бақылау үлгілерінің сынамалары немесе үлгілердің өздері қандай да бір себеппен қажетті сақтау кезеңі өткенге дейін утилизацияланса, бұл құжатпен негізделеді және рәсімделеді. Зерттелетін заттың (дәрілік заттың) және бақылау үлгілерінің сынамалары немесе үлгілердің өздері препараттың сапасы оларға бағалау жүргізуге мүмкіндік берген кезде осындай уақыт кезеңі ішінде сақталуы тиіс. Мұрағатта сақталатын деректер сәйкестендіріледі, бұл ақпараттың рет-ретімен сақталуын және шығарып алынуын жеңілдетеді. 5.2. Басшылық өкілеттік еткен қызметкер мұрағатқа кіре алады. Мәліметтерді мұрағаттан және мұрағатқа көшіру мұқият тіркеледі. 5.3. Егер сынақ зертханасы немесе келісім-шарт бойынша жұмыс істейтін сынақ зертханасының мұрағаты жұмысын тоқтатса және оның құқығын иеленуші болмаса, мұрағат зерттеу демеушісінің (әзірлеушінің) мұрағатына беріледі.
7.	**6. Инспекциялау, стандарттың сақталуын бақылау рәсімдері**
	6.1. Инспекциялау басшылығы

6.1.1. Өкілетті орган:

а) қажетті техникалық, ғылыми тәжірибесі бар білікті кадрларды (инспекторларды) таңдауда осы Стандарт орындалуын бақылауға жауапкершілік кепілдігін қамтамасыз етеді;

б) өз аумағы шегінде Стандарт дамуына жасалған құжаттарды жариялайды;

в) инспекциялардың жүргізілуі, инспекциялар мерзімділігі және (немесе) инспекция жүргізу кестелері туралы құжаттарды жариялайды;

г) Стандарт қағидаттарын сақтауды бақылау бағдарламасына қатысты ақпарат алмасу бойынша нұсқаулығына сәйкес Стандарт сақталуын бақылау бағдарламасына қатысты ақпарат алмасу Стандарттың 8 қосымшасына сәйкес жүргізіледі;

д) Стандарт сақталуын бақылау бойынша органдарға арналған нұсқаулық пен Стандарттың 9 қосымшасына сәйкес тексерілген сынақ зертханаларының жыл сайынғы шолуын дайындау бойынша сынақ зертханалары және олардың осы Стандартқа сәйкестік мәртебесі инспекциясының есебін және зерттеулер аудиттерін жүргізеді және ол туралы ашық дереккөздерде ұлттық та, халықаралық та мақсаттар көзделетін ақпарат жариялайды.

ж) Құпиялылықты тек инспектордың ғана емес, сондай-ақ Стандарт сақталуын бақылау бойынша қызмет жүргізу нәтижесінде құпия ақпаратқа қол жетімділігі бар басқа тұлғалардың да құпиялылықты сақтауын;

з) Коммерциялық маңызды және құпия ақпаратты жою жағдайларынан басқа, сынақ зертханаларының инспекциялары және зерттеу аудиттері туралы тек уәкілетті органдарға есеп беруін қамтамасыз етеді.

6.2. Қызметкер және инспекторларды оқыту

6.2.1. Қажетті инспекторлар санын қамтамасыз етеді

Қажетті инспекторлар саны:

а) Стандарттың орындалуын бақылаудың бағдарламасына қатыстырылған сынақ зертханаларының санына;

б) осы Стандартқа сынақ зертханаларының сәйкестік статусын бағалау кезеңділігіне;

в) сынақ зертханалары жүргізген зерттеулердің саны мен күрделілігіне;

г) уәкілетті органдардың сұранымы бойынша жүргізілген арнайы инспекциялар немесе аудиттердің санына байланысты.

6.2.2. Инспекторларды қажетті біліктілікпен және оқытумен қамтамасыз ету

Инспекторлар болып химиялық қосылыстарды (дәрілік заттарды қоса) зерттеуге қатысы бар бірқатар ғылыми пәндер бойынша қажетті біліктілік пен практикалық тәжірибені меңгерген тұлғалар тағайындалады.

Өкілетті орган:

а) жұмыс біліктілігі мен тәжірибесін ескере отырып, инспекторларды тиісінше оқытып-үйретеді;

б) осы Стандарттың принциптерін түсіндіру мен қолданудағы халықаралық келісімділікке атсалысу мақсатында, сондай-ақ олардың қадағалануын бақылау кезінде басқа елдердің өкілетті органдарының қызметкерлерімен тиісті жағдайларда бірлесіп оқыту іс-шараларын қамтитын кеңестер өткізеді.

6.2.3. Сынақ зертханаларының инспекциясында немесе зерттеулер аудитінде келісім-шарт бойынша жұмыс істейтін сарапшыларды қоса, инспекциялық қызметкерлердің, сондай-ақ осындай зерттеулерге демеушілік ететін фирмалардың қаржылық немесе басқа да мүддесінің жоқтығына кепілдік береді.

6.2.4. Инспекторларды қолайлы сәйкестендіру құралдарымен (мысалы, жеке куәлік) қамтамасыз етеді.

Инспекторлар ретінде:

әрекеттеріне айрықша жауап береді.

6.3. Тиісті зертханалық практиканың орындалуын бақылау ұлттық бағдарламалары

1) өкілетті органның немесе фармацевтикалық инспекцияның тұрақты штатының адамдары;

өкілетті органға тәуелсіз жұмыс істейтін органның

2) тұрақты штатының адамдары; немесе келісім-шарт бойынша немесе басқа түрде сынақ зертханаларының инспекцияларын немесе зерттеу аудиттерін орындау

6.3. Стандарттың орындалуын бақылау бағдарламалары

Стандарттың орындалуын бақылау сынақ зертханаларының зерттеу жүргізген кезде осы қағидаларды қолданатынын және алынған деректердің нормаларға сәйкес сапасы барын дәлелдеуге арналған.

Стандарттың орындалуын бақылау бағдарламасы (бұдан ары – бағдарлама) төмендегілерді қамтиды:

6.3.1. Сынақ зертханаларының инспекциясы туралы ережелер. Бұл инспекцияларға жалпы сипаттағы инспекциялар мен ағымдағы немесе аяқталған зерттеу аудиттері кіреді;

6.3.2. Бағдарламаның көлемі мен масштабы. Бағдарламаға зерттелетін заттың (дәрілік заттың) тек шектеулі саны кіреді. Дәрілік заттардың санатын, оларға жүргізілген зерттеулердің, (физикалық, химиялық, токсикологиялық) және (немесе) экотоксикологиялық) зерттеу түрлерін ескере отырып, бақылау көлемі анықталады.

6.3.3. Соған сәйкес сынақ зертханалары бағдарламаға енетін механизмдерге нұсқау беру.

6.3.4. Реттеу мақсатында жиналған денсаулыққа және қоршаған ортаға қауіпсіздігі жөніндегі деректерге Стандарт принциптерін қолдану. Соған сәйкес сынақ зертханалары өкілетті орган тексеретін Стандартқа сәйкес қызмет ететін механизм жасалады.

6.3.5. Сынақ зертханалары инспекцияларының санаты, зерттеу аудиттері туралы ақпарат ұсыну

6.3.6. Сынақ зертханасына келуіне және олардың сынақ зертханасының меншігі болып табылатын деректерге (үлгілерді, СОР, басқа құжаттаманы, т.б.қоса) қол жеткізуіне қатысты инспекторлардың өкілеттігін көрсету.

6.3.7. Стандарттың орындалуын растау үшін сынақ зертханалары инспекциясының және зерттеу аудитінің рәсімдерін сипаттау.

Құжаттамада соған сәйкес зерттеулер жоспарланатын, жүргізілетін, бақыланатын және тіркелетін ұйымдастыру процестері мен шарттарын зерттеу үшін пайдаланылатын рәсімдер сипатталған.

Сынақ зертханаларының инспекциясынан және зерттеу аудиттерінен кейін қабылдануы мүмкін әрекеттер сипатталады.

6.4. Сынақ зертханаларының инспекциясынан және зерттеу аудиттерінен кейінгі әрекеттер

6.4.1. Сынақ зертханаларының инспекциясы және зерттеу аудиттері аяқталғаннан кейін инспектор нәтижелері туралы жазбаша есеп дайындайды.

6.4.2. Өкілетті орган сынақ зертханалары инспекциясы немесе зерттеу аудиттері барысында немесе одан кейін осы қағидалардан ауытқулар анықталған кезде шара қабылдайды. Тиісті әрекеттер бақылауды жүзеге асыратын органның (ұйымның) құжатында сипатталады.

6.4.3. Егер сынақ зертханалары инспекциясы немесе зерттеу аудиттері барысында осы қағидадан елеусіз ауытқулар анықталса, сынақ зертханасы мұндай ауытқуларды түзетеді. Инспектор белгілі бір уақытта сынақ зертханасына келіп, өзгертулердің енгізілуін тексере алады.

6.4.4. Ауытқулар болмағанда немесе елеусіз ауытқулар анықталғанда өкілетті орган:

а) сынақ зертханасының инспекцияланғаны және оның қызметі Стандартқа сай келетіні туралы қорытынды шығарады. Инспекциялау күні және тиісті жағдайларда осы сәтте сынақ зертханасында жүргізілген зерттеудің санаты көрсетілген. Бұл қорытындылар басқа елдердің өкілетті органдарына ақпарат беру үшін пайдаланылады

б) соның сұранымы бойынша зерттеу аудиті жүргізілген өкілетті органға нәтижелері туралы толық есеп береді.

6.4.5. Айтарлықтай ауытқулар анықталғанда Стандарттың орындалуын бақылау жөніндегі орган қабылдаған әрекеттер әр жағдайдың нақты ахуалына және құқықтық немесе әкімшілік ережелерге байланысты, осыған сәйкес елімізде Стандарттың орындалуын бақылау бекітілген. Атап айтқанда, төмендегі әрекеттер қабылданады:

а) сынақ зертханасында жүргізілген зерттеулердің дұрыстығына әсер етуі мүмкін анықталған сәйкессіздіктер немесе қателіктер егжей-тегжейлі жазылған қорытындыны беру;

б) зерттеудің жарамсыз деп танылғаны туралы өкілетті органға ұсынымдар беру;

в) сынақ зертханасында сынақ зертханалары инспекциясының немесе зерттеулер аудитінің уақытша тоқтатылуы және мысалы, егер әкімшілік тұрғыдан алып қарағанда мүмкін болса, сынақ зертханасын Стандарттың орындалуын бақылау бағдарламасынан немесе Стандартты орындау инспекциясына жататын сынақ зертханаларының кез келген тізімінен немесе тізілімінен алып тастау;

г) зерттеу туралы арнайы есепке ауытқулардың егжей-тегжейлі сипатталуымен қорытындыны енгізуді талап ету;

д) егер мұндай жағдайлар туындаса және құқықтық, әкімшілік рәсімдер осыған жол берсе, сотта әрекет ету.

6.5. Жалпы инспекциялау принциптері

6.5. Стандартқа сәйкестікке инспекцияларды реттеу мақсатында денсаулық пен қоршаған орта қауіпсіздігі жөніндегі деректерді зерттейтін кез келген сынақ зертханаларында жүргізуге болады. Зат немесе препараттың физикалық, химиялық, токсикологиялық қасиеттеріне қатысты деректер аудиті үшін инспекторлар қажет болуы мүмкін. Кейбір жағдайларда инспекторларға белгілі бір пәндер бойынша сарапшылардың көмегі қажет болуы мүмкін.

6.5.1. Сынақ зертханаларының әртүрлілігі кеңінен қолданылатындықтан (басқаруды жоспарлау және құрылымы аясында), сондай-ақ инспекторлар жиі ұшырасатын зерттеулердің әр түрлілігіне байланысты олар Стандартқа сәйкестік дәрежесі мен көлеміне баға беру үшін өздерінің пікірлерін пайдаланады. Инспекторлар нақты сынақ зертханасы немесе зерттеу, Стандарттың әр принципінің орындалуының тиісті деңгейіне қол жеткізу жағдайында баға берген кезде қарама-қайшы келмейтін тәсілді қолдануға талпынады.

6.5.2. Өз жұмысында инспекторлар зерттеудің ғылыми құрылымын зерделеуді немесе адамның денсаулығына немесе қоршаған ортаға төнетін қауіпке қатысты нәтижелерді түсіндіруді пайдаланбайды . Бұл аспектілерды реттеуші орган қарайды.

6.5.3. Сынақ зертханаларының инспекциялары және зерттеу аудиттері зерттеу жұмысын шарасыз бұзады. Инспекторлар өз жұмыстарын қатаң жоспармен жүзеге асырады және сынақ зертханасының белгілі бір алаңдарына қатынау уақыттарына қатысты сынақ зертханасының басқарушы қызметкерлерінің тілектерін мүмкіндігінше ескерулері тиіс.

6.5.4. Сынақ зертханаларының инспекциялары және зерттеу аудиттері кезінде инспекторларда коммерциялық құпия маңызды ақпаратқа рұқсат бар. Бұл ақпаратты тек өкілетті қызметкердің білуіне рұқсат етілетіндігін кепілдендіру маңызды. Осы мәселе бойынша қызметкердің міндеттері тиісті Стандарттың орындалуын бақылау бағдарламасында анықталған.

6.6. Сынақ зертханаларын инспекциялау рәсімдері

6.6.1. Алдын ала инспекциялау

6.6.1.1. Мақсаты – инспекторды басқару құрылымына, ғимараттың физикалық тұрғыдан орналасуына және бірқатар зерттеулерге қатысты инспекциялауға жататын сынақ зертханасымен таныстыру.

6.6.1.2. Сынақ зертханасының инспекциясын немесе зерттеу аудитін жүргізер алдында инспекторлар инспекциялауға жататын сынақ зертханасымен танысады және сынақ зертханасы туралы қолда бар ақпаратты ғана меңгереді. Бұған инспекциялар туралы алдыңғы есептер, сынақ зертханасының орналасуы, ұйымның құрылымдық сызбасы, зерттеу туралы есептер, хаттамалар мен қызметкерлердің түйіндемесі кіреді. Мұндай құжаттарда төмендегі ақпарат бар:

а) сынақ зертханасының түрі, шамасы мен орналасуы;

б) инспекция кезінде талданатын зерттеулер қатары;

в) сынақ зертханасын басқару құрылымы.

6.6.1.3. Инспекторлар сынақ зертханасының алдыңғы инспекциялары анықтаған кемшіліктерді белгілеп қоюлары тиіс. Егер сынақ зертханасында бұрын инспекциялар жүргізілмеген болса, тиісті ақпарат алу үшін алдын ала инспекция жүргізуге болады.

6.6.1.4. Инспектордың келген күні мен уақыты, оның келу уақыты мен ғимаратта қанша уақыт болғаны туралы сынақ зертханасына хабарлау қажет. Бұл тиісті қызметкердің қажетті құжаттарды әзірлеп қоюына мүмкіндік береді. Инспекцияларға белгілі бір құжаттар мен жазбалар жататын жағдайларда бұл деректердің сынақ зертханасы инспекциясы бойы еш кідіріссіз дайын болуы үшін тексеру басталғанға дейін алдын ала бұл туралы сынақ зертханасына мәлімдеген жөн.

6.6.2. Инспекция басында болатын конференция

6.6.2.1. Мақсаты – алдағы сынақ зертханасының инспекциясы мен зерттеу аудитінің себептері туралы сынақ зертханасының жетекшілері мен қызметкерлеріне хабарлау, сынақ зертханасының және аудит үшін таңдап алынған зерттеу (-лер) алаңдарын, тексеруге қатыстырылған қызметкерлер мен құжаттарды белгілеу.

6.6.2.2. Сынақ зертханасына алғаш келген кезде сынақ зертханасының жетекшілерімен зертхана инспекциясы мен зерттеу аудитінің әкімшілік және тәжірибелік мәселелерін талқылап алу қажет. Конференцияның басында инспекторлар хабарлайды:

а) тексерудің мақсаты мен масштабы туралы;

б) сынақ зертханасының инспекциясына қажет болатын құжаттаманы, мысалы, ағымдағы және аяқталған зерттеулер тізбесі, зерттеу хаттамасы/жоспары/бағдарламасы, СОР, зерттеу туралы есептер

және т.б. туралы. Бұл сатыда қолжетімділік мәселесін келісу қажет және қажет болғанда тиісті құжаттардың көшірмесі туралы келісіп алу керек;

в) басқарма (ұйым) құрылымы туралы ақпаратты және сынақ зертханасының қызметкерлері туралы анықтау немесе сұрату қажет;

г) клиникаға дейінгі (клиникалық емес) зерттеулер жүргізілетін сынақ зертханасының аумақтарында осы Стандарттың принциптеріне бағынбайтын зерттеулер жүргізу туралы ақпаратты сұратулары тиіс;

д) инспекция барысында тексеруге жататын сынақ зертханасының бөлімдерін бастапқы анықтаулары тиіс;

е) аудит үшін іріктеліп алынған ағымдағы және аяқталған зерттеулерге қажет болатын құжаттар мен үлгілерді сипаттаулары тиіс;

ж) инспекцияның соңында қорытынды конференция жүргізу туралы хабарлауы ұсынады.

6.6.2.3. Сынақ зертханасының инспекциясын жалғастыру алдында инспекторға (-ларға) сынақ зертханасының сапаны қамтамасыз ету қызметімен (бұдан ары – СҚҚ) байланыс орнату ұсынылады.

6.6.2.4. Сынақ зертханасының инспекциясы кезінде СҚҚ қызметкерінің инспекторлармен ілесіп жүруі жалпылама қабылданған қағида болып табылады.

6.6.2.5. Инспекторлар құжаттарды тексеру және басқа да әрекеттер жасау үшін жеке орынжай талап ете алады.

6.6.3. Ұйым және қызметкер инспекциясы

6.6.3.1. Мақсаты – білікті қызметкерлер санының жеткілікті болуын, кадрлық ресурстарды, түрлі зерттеулер жүргізу үшін инфрақұрылымды; ұйымдастыру құрылымы талаптарына сәйкестікті; сынақ зертханасында жүргізілетін зерттеулерге сәйкес келетін қызметкерлердің денсаулық жағдайын бақылау және оқытуға қатысты саясатты анықтау.

6.6.3.2. Сынақ зертханасының басшылығы төмендегі сияқты құжаттарды береді:

а) ғимарат жоспарын;

б) ұйымның және сынақ зертханасы басқармасының ғылыми-зерттеу сызбаларын;

в) зерттеулерге қатыстырылатын, аудит үшін таңдап алынған қызметкерлердің түйіндемесін;

г) зерттеу түрі, басталған/аяқталған күні, зерттеулер жүйесі, зерттелетін заттың қолдану тәсілі және зерттеу жетекшісінің тегі туралы ақпаратпен қоса ағымдағы және аяқталған зерттеулер тізбесін (-лерін);

д) қызметкерлердің денсаулық жағдайын бақылау саясатын;

е) қызметкер жұмысының сипаттамасын, қызметкерлерді оқыту бағдарламасын және барлық қажетті құжаттарды;

ж) сынақ зертханасының СОР көрсеткішін;

з) инспекция мен аудиттен өтетін рәсімдерге және зерттеулерге қатысы бар спецификалық СОР;

и) зерттеу аудитіне қатысы бар демеушілер мен зерттеу жетекшілерінің тізімін.

6.6.3.3. Инспектор тексереді:

а) сынақ зертханасы жасаған жұмыс деңгейін анықтау үшін ағымдағы және аяқталған зерттеулер тізбесін;

б) зерттеу жетекшісінің, СҚҚ жетекшісінің және басқа да қызметкердің тегі мен біліктілігін;

в) барлық тиісті тексеру салаларына арналған СОР болуын.

6.6.4. Сапаны қамтамасыз ету бағдарламасының инспекциясы

6.6.4.1. Мақсаты – жүргізілген зерттеулердің сапаны қамтамасыз ету әдістерінің осы қағидалардың принциптеріне сәйкестігін анықтау.

6.6.4.2. СҚҚ жетекшісі СҚҚ тексеру жүйелері мен тәсілдерін және зерттеу бақылауларын, сондай-ақ СҚҚ қадағалау бойы бақылауларды тіркеу тәсілін көрсетеді.

Инспекторлар тексереді:

а) жетекшінің және бүкіл СҚҚ қызметкерлерінің біліктілігін;

б) зерттеуге қатыстырылған қызметкерге байланыссыз СҚҚ жұмысын;

в) СҚҚ инспекцияларын жоспарлау және жүргізу сипатын, зерттеудің белгілі бір маңызды сатыларын бақылауды, СҚҚ жүргізуге арналған қолда бар ресурстарды және бақылау жөніндегі қызметтерді;

г) егер зерттеулер қысқа және әр зерттеуді бақылау мүмкін болмаса, таңдамалы негізде тексеру туралы келісімнің болуын;

д) тәжірибелік зерттеу сатысы бойы СҚҚ масштабы мен бақылау тереңдігін;

е) сынақ зертханасының стандартты операцияларының СҚҚ масштабы мен бақылау тереңдігін;

ж) оның бастапқы деректермен келісушілігін қамтамасыз ету мақсатында қорытынды есепті тексерген кезде СҚҚ рәсімдерін;

з) сынақ зертханасы басшылығының зерттеу сапасына немесе дұрыстығына әсер етуі мүмкін келелі мәселелерге қатысты СҚҚ-дан есептер алуы;

и) нормадан ауытқулар табылған кезде СҚҚ қабылдаған шаралар;

к) зерттеулер немесе олардың бір бөлігі келісім-шарттық сынақ зертханаларында жүргізілген кезде орын алған жағдайлардағы СҚҚ рөлі;

л) СОР-ды қайта қарағанда, зерттегенде және өзгерістер енгізгенде орын алған белгілі жағдайлардағы СҚҚ рөлі.

6.6.5. Сынақ зертханасы орын-жайының инспекциясы

6.6.5.1. Мақсаты – сынақ зертханасының сырты мен ішінде тиісті шамасы, құрылысы, орналасу орны бар-жоқтығын және жүргізілген зерттеулер талаптарына сай келетін-келмейтінін анықтау.

6.6.5.2. Инспектор тексереді:

а) сынақ зертханасының құрылымы талапқа сай бөлу дәрежесіне мүмкіндік беретін-бермейтінін, мысалы, сыналатын заттар, жануарлар, қоспалар, патологиялық үлгілер және т.б. бір-бірімен араласып кетпейтінін;

б) қатер шегіндегі аумақтарда, мысалы, виварийлерде және басқа да биологиялық тест-жүйелерде, сыналатын заттарды сақтау аумақтарында, сынақ зертханасының аумақтарында қоршаған ортаны бақылаудың болуын және тиісінше жұмыс істеуін;

в) жалпы ұйым сынақ зертханаларына қойылатын талаптарға жауап береді және қажет болғанда ауылшаруашылық зиянкестерін бақылау рәсімдері қолданылады.

6.6.6. Биологиялық тест-жүйелерді қолдану, орналастыру және оқшаулау инспекциясы

6.6.6.1. Мақсаты – егер жануарларға және басқа да биологиялық тест-жүйелерге жүргізілген зерттеулер туралы сөз болса, сынақ зертханасының оларды қолдануға, орналастыруға және оқшаулауға, стрестік жағдайлардың және сынақ жүйесіне, соған орай, деректердің сапасына әсер етуі мүмкін басқа да мәселелердің алдын алуға қаражаты мен жағдайы жететін-жетпейтінін анықтау.

6.6.6.2. Сынақ зертханасында әртүрлі жануарларды немесе өсімдіктерді, сондай-ақ микробтық немесе басқа да жасушалық немесе субжасушалық жүйелерді қатыстыруды қажет ететін зерттеулер жүргізілуі мүмкін. Пайдаланылатын тест-жүйелердің түрі инспектор тексеретін қолдану, орналастыру және оқшаулауға қатысты аспектілерді анықтайды. Тест-жүйеге байланысты және өзінің жеке пікірі бойынша инспектор:

а) сынақ зертханасының пайдаланылатын сынақ жүйелеріне және зерттеу талаптарына сәйкестігін;

б) сынақ зертханасына келіп түсетін жануарлар мен өсімдіктердің карантині туралы келісімдердің болуын және бұл келісімдердің қанағаттанарлық жұмыс істеуін;

в) аурудың бар екені белгілі болған немесе ауруға немесе тасымалдануына күдік туындаған жануарларды (немесе қажет болған жағдайда сынақ жүйесінің басқа да құрамдастарын) оқшаулау туралы келісімнің болуын;

г) талаптарға сай келетін денсаулық жағдайы, мінез-құлқы немесе сынақ жүйесіне қатысы бар бас аспектілер туралы деректерді бақылау және тіркеуді;

д) талаптарға сай келетін әрбір сынақ жүйесіне талап етілетін қоршаған ортаның қажетті жағдайларын ұстап тұруға арналған тиісті және тиімді жабдықтың болуын;

е) жануарлар торының, науасының, резервуарларының және басқа контейнерлердің, сондай-ақ қосымша жабдықтардың таза ұсталуын;

ж) қажет болғанда қоршаған орта жағдайына және қосымша жүйелерге тексеру жүргізілуін;

з) жануарлар мен тест-жүйелер қалдықтарын жою және утилизациялауға арналған жабдықтың болуын, паразиттермен жұқпалануын төмендету, иістерді, ауру туындау және қоршаған ортаның ластану қаупін азайту мақсатында бұл жабдықтың тиісінше ұсталуын;

и) жануарларға арналған азықты сақтау аумағының немесе барлық тест-жүйелер үшін осыған ұқсас материалдардың болуын; бұл аумақтарды ауылшаруашылық зиянкестерді бақылау үшін сыналатын

	заттар, химикаттар немесе зарарсыздандырғыш заттар сияқты басқа материалдарды сақтау үшін пайдалануға рұқсат етілмейді; бұл аумақтар жануарлар тұратын немесе басқа биологиялық сынақ жүйелері бар аумақтардан бөлек болады; к) сақталатын азықты және қоршаған ортаның жағымсыз әсері салдарынан төсемелерді зақымданулардан қорғау, жұқтыру немесе ластануды тексереді.

6.6.7. Жабдықтар, материалдар мен реактивтер инспекциясы

6.6.7.1. Мақсаты – сынақ зертханасында жүргізілетін зерттеулердің талаптарын қанағаттандыру үшін сынақ зертханасының жеткілікті мөлшердегі және жеткілікті қуаттылықтағы, дұрыс орналасқан операциялық жабдығының бар-жоқтығын анықтау; материалдардың, реактивтердің және үлгілердің тиісінше таңбалануын, пайдаланылуын және сақталуын тексеру.

6.6.7.2. Инспектор тексереді:

а) жабдықтың тазалығын және тиісінше жұмыс істеп тұрғанын;

б) өлшегіш жабдықтар мен құралдардың (компьютерлендірілген жүйелерді қоса) қызмет етуі, ұсталуы, калибрленуі және валидациясы туралы деректерді тіркеуді;

в) материалдар мен химиялық реактивтердің тиісінше таңбалануын және тиісті температураларда олардың сақталуын, жарамдылық мерзімінің сақталуын тексереді. Реактивтердің таңбалануында алу көзі, реактивтің түрі, концентрациясы және (немесе) басқа да тиісті ақпарат бар;

г) үлгілерде сынақ жүйесі, зерттеу, құрамы және алынған күні көрсетіледі;

д) пайдаланылатын жабдықтар мен материалдар сынақ жүйелеріне елеулі дәрежеде әсер етпейді.

6.6.8. Тест-жүйелер инспекциясы

6.6.8.1. Мақсаты – сынақ зертханасында жүргізілетін зерттеулерге қажетті сынақ жүйелерін, мысалы, химиялық және физикалық жүйелер, жасушалық және микробтық жүйелер, өсімдіктер мен жануарларды қолдану және бақылауға арналған талаптарға сай келетін рәсімдердің болуын анықтау.

6.6.8.2. Физикалық және химиялық жүйелер. Инспектор тексереді:

а) егер зерттеу хаттамасымен/жоспарымен/бағдарламасымен зерттеу хаттамаларында/бағдарламаларында көрсетілген бақылау заттарын пайдалану және сыналатын және бақылау заттарының тұрақтылығын анықтау қажет болса;

б) автоматты жүйелерде кесте, қиғаш өздігінен жазатын машина немесе компьютерлік басып шығару түрінде алынған деректер бастапқы деректер ретінде тіркеледі және мұрағатталады.

6.6.8.3. Биологиялық тест-жүйелер. Биологиялық тест-жүйелердің қолданылуына, орналасуына және оқшауланuына қатысы бар тиісті аспектілерді ескере отырып, инспектор төмендегілерді тексереді:

а) сынақ жүйелері зерттеу хаттамасында/бағдарламасында көрсетілгендерге сәйкес келеді;

б) сынақ жүйелері талаптарға сай келеді және қажет болғанда, зерттеуде сөзсіз сәйкестендірілген; тест-жүйелерді алу туралы құжаттардың болуы: алынған, пайдаланылған, алмастырылған және утилизацияланған тест-жүйелер саны;

в) орын-жайлардың немесе сынақ жүйелері бар контейнерлердің барлық қажетті ақпараты бар тиісті сәйкестендіру;

г) жануарлардың бір түріне, бірақ әртүрлі заттарда зерттеулердің бөлек жүргізілуін қамтамасыз ету (немесе бір биологиялық тест-жүйелерде);

д) орын-жайларда немесе уақыт кезеңдері бойынша талаптарға сай жануарлардың түрлерін (және басқа да биологиялық тест-жүйелерді) бөлу;

е) биологиялық сынақ жүйесі талаптарының температура немесе күн мен түн циклдері сияқты аспектілерге қатысты зерттеу хаттамасында/жоспарында/бағдарламасында немесе СОР-да көрсетілген жүйелерге сәйкестігі;

ж) алу, қолдану, орналастыру немесе оқшаулауды тіркеудің, жай-күйіне баға беру және ұстаудың сынақ жүйелеріне сәйкестігі;

з) тексеру, карантин, ауру, өлім, қоршаған ортаға әсері туралы жазбаша түрдегі ақпараттың әрбір биологиялық сынақ жүйесінің жануарлар мен өсімдік тест-жүйелерді диагностикалауға және зерттеуге сәйкестігі;

и) зерттеу соңында тест-жүйелерді тиісінше утилизациялау туралы ереженің болуы.

6.6.9. Сыналатын және бақылау заттарының инспекциясы

6.6.9.1. Мақсаты – сынақ зертханасының сыналатын және бақылау заттарының түпнұсқалығы, белсенділігі және құрамы спецификацияларға сәйкес келетіндігіне кепілдік беруге, сондай-ақ сыналатын және бақылау заттарын тиісінше алу және сақтауға арналған рәсімдері бар-жоқтығын анықтау.

6.6.9.2. Инспектор тексереді:

а) сынамаларды алғаны (жауапты тұлғаның сәйкестендіруін қоса), қолданғаны, сыналатын және бақылау заттарының пайдаланылуы және сақталуы туралы жазбаша түрдегі ақпараттың болуын;

б) зерттелетін және бақылау заттары бар контейнерлердің тиісінше таңбалануын;

в) сыналатын және бақылау заттарының концентрациясын, тазалығын және тұрақтылығын сақтау үшін сақтау шарттарының сәйкестігін;

г) егер жарамды болса, сыналатын және бақылау заттарының түпнұсқалығын, тазалығын, құрамын, тұрақтылығын анықтау және ластануын болдырмау туралы жазбаша түрдегі ақпараттың болуын;

д) тиісті жағдайларда құрамында сыналатын және бақылау заттары бар қоспалардың гомогенділігін және тұрақтылығын анықтау үшін рәсімдердің болуын;

е) сыналатын және бақылау заттарының ішінде қоспалары (немесе ерітінділері) бар контейнерлердің таңбалануын және тиісті жағдайларда олардың ішіндегісінің гомогенділігі мен тұрақтылығы туралы деректерді тіркеуді;

ж) егер зерттеу төрт аптадан асса, талдамалық мақсатта сыналатын және бақылау заттарының әр сериясынан үлгілерді алу және тиісті уақыт кезеңінде оларды сақтау;

з) түпнұсқалығын немесе айқаспалы ластануын анықтаған кезде қателіктерді болдырмауға арналған аралас заттар рәсімдері.

6.6.10. Стандартты операциялық рәсімдер инспекциясы

6.6.10.1. Мақсаты – сынақ зертханасының жұмысын бақылаған кезде ең маңызды басқару әдістерінің бірі жазбаша түрде СОР пайдалану болып табылатынын ескере отырып, сынақ зертханасының өз қызметінің барлық маңызды аспектілеріне қатысты жазбаша түрде СОР бар-жоқтығын анықтау. Бұл сынақ зертханасында жүргізілетін зерттеулердің тікелей типтік құрамдас элементтеріне жатады.

6.6.10.2. Инспектор тексереді:

а) сынақ зертханасының әр орын-жайында тиісті бекітілген СОР көшірмесінің болуын;

б) СОР қайта қарау және жаңарту бойынша рәсімдерді жүргізуді;

в) СОР-ға енгізілген кез келген түзетулер мен өзгерістердің бекітілуін және күнінің көрсетілуін;

г) алдыңғы СОР тіркелген құжаттарды;

д) атап айтқанда, төмендегі қызмет түрлері үшін СОР болуын:

е) алу; түпнұсқалығын, тазалығын, құрамы мен тұрақтылығын анықтау; таңбалануы; қолданылуы; сынамаларды алу; пайдалану; зерттелетін заттарды/дәрілік заттарды және салыстыру үлгілерін/бақылау үлгілерін сақтау;

ж) өлшегіш жабдықты, қоршаған ортаның жай-күйін бақылау бойынша компьютерлендірілген жүйелерді және жабдықтарды пайдалану, қызмет көрсету, тазалау, калибрлеу және валидациялау;

з) реактивтерді дайындау және зерттелетін заттарды/дәрілік заттарды және салыстыру үлгілерін/бақылау үлгілерін дозалау;

и) деректерді тіркеу, есептерді дайындау, құжаттар мен есептерді сақтау және шығарып алу;

к) сынақ жүйелері бар орын-жайларда қоршаған ортаның жай-күйін бақылау және дайындау;

л) түпнұсқалығын анықтау, сипаттау, орналастыру, көшіру, алу және сынақ жүйелерін қолдану;

м) зерттеу басталғанға дейін, зерттеу барысында және зерттеу соңында сынақ жүйелерін қолдану;

н) тест-жүйелерді утилизациялау;

о) тазартқыш заттарды және ауылшаруашылық зиянкестерін бақылауға арналған заттарды пайдалану;

6.6.11. Зерттеу жүргізу инспекциясы

6.6.11.1. Мақсаты – жазбаша түрдегі зерттеу хаттамасы, жоспары, бағдарламасының болуын және зерттеу хаттамасы, жоспары, бағдарламасының және жүргізілуінің осы қағидалардың принциптеріне сәйкестігін тексеру.

6.6.11.2. Инспектор тексереді:

а) зерттеу хаттамасы, жоспары, бағдарламасында зерттеу жетекшісінің қолын;

б) зерттеу хаттамасы, бағдарламасының кез келген өзгертулеріне зерттеу жетекшісінің қолы мен күні қойылуын;

в) зерттеу хаттамасы, бағдарламасының демеушімен келісу күнінің тіркелуін (тиісті жағдайларда);

г) зерттеу хаттамасы, жоспары, бағдарламасына және СОР-ға өлшемдердің, бақылаулардың және нәтижелердің сәйкес келуін;

д) осы өлшемдердің, бақылаулардың және нәтижелердің қорытындыларының толық, уақтылы, дәл, және нақты тіркелуін, қол қою (немесе аты-жөні) және күнін көрсету;

е) компьютерлерде сақталатын деректерді қоса, бастапқы деректердегі өзгерістер өзгеру себебін және өзгертуге жауапты тұлғаны және мұндай өзгеріс енгізілген күнін қоса, құжаттарға түсініксіздік енгізген жоқ;

ж) компьютермен құрылған немесе сақталған деректердің сәйкестендірілуін, осы деректерді өкілетті емес өзгерістерден немесе жоғалудан қорғау жөніндегі тиісті рәсімдердің болуын;

з) зерттеуде пайдаланылған компьютерлендірілген жүйелердің сенімділігі, нақтылығы және валидациясын;

и) бастапқы деректерде тіркелген күтпеген жағдайларды зерттеу және бағалауды;

к) зерттеу есептеріндегі (аралық және қорытынды) нәтижелердің толықтығы және келісілуі және бастапқы деректердің дұрыс көрінуі.

6.6.12. Зерттеу нәтижелері туралы есеп беру инспекциясы

6.6.12.1. Мақсаты – қорытынды есептердің Стандарттың принциптеріне сәйкестігін анықтау.

6.6.12.2. Қорытынды есепті зерттеген кезде инспектор тексереді:

а) зерттеу валидациясына жауаптылықты растау үшін зерттеу жетекшісінің қолы мен күнін және жүргізілген зерттеудің Стандарттың принциптеріне сәйкестігін;

б) егер қосымша салалардан есептер қоса берілген жағдайда басқа жетекші ғалымдардың қолы мен күнін;

в) сапаны қамтамасыз ету жөніндегі есепті енгізу, қолы мен күнін көрсету;

г) жауапты қызметкердің өзгерістер енгізуін;

п) сапаны қамтамасыз ету бағдарламасының шаралары

д) барлық үлгілер, сынамалар мен бастапқы деректердің мұрағатта орналасуын.

6.6.13. Деректерді сақтау инспекциясы

6.6.13.1. Мақсаты – сынақ зертханасының тиісті құжаттары мен есептері, құжаттар мен материалдарды қауіпсіз сақтау бойынша сақтандыру шаралары бар-жоқтығын анықтау;

6.6.13.2. Инспектор тексереді:

а) мұрағатқа жауап беретін адамды бекіту;

б) зерттеу хаттамалары, жоспары, бағдарламаларын, бастапқы деректерді (тоқтап қалған клиникаға дейінгі (клиникалық емес) зерттеулерді қоса), қорытынды есептерді, үлгілерді, сынамаларды және қызметкерді оқыту және білімі туралы құжаттарды сақтауға арналған құрылғылар;

в) сақталған деректерді шығарып алуға арналған рәсімдер;

г) тек өкілетті қызметкерлер үшін мұрағатқа кіруді шектеу, құжаттың бастапқы деректерге, слайдтарға және т.б. қолжетімділігі бар қызметкерде сақталуы;

д) мұрағатта жойылған және қалпына келтірілген материалдар тізбесі;

е) қажетті уақыт кезеңі бойына құжаттар мен материалдарды сақтау, жоғалып қалудан немесе өрттен, қоршаған ортаның жағымсыз әсерінен және т.б. қорғау.

6.7. Зерттеулер аудиті

6.7.1. Сынақ зертханаларының инспекциялары, атап айтқанда, әдетте зерттеулер аудитін қамтиды (ағымдағы және аяқталған). Зерттеулердің спецификалық аудитін жүргізу көп ретте реттеуші органның талабы болып табылады және сынақ зертханаларының инспекциясына байланыссыз жүргізілуі мүмкін. Аудит жүргізуге болатын зерттеулердің әртүрлілігіне байланысты тек жалпы нұсқаулық қолданылады. Зерттеулер аудитіне қатысатын инспекторлар және басқа да тұлғалар зерттеу сипаты мен масштабы туралы өз пікірлерін білдіруі тиіс. Аудиттің мақсаты қорытынды есепті СОР-ға, бастапқы деректерге және басқа да сақталған материалдармен сәйкес келетін зерттеу хаттамасымен, жоспарымен, бағдарламасымен салыстыру арқылы зерттеуді қалпына келтіру.

6.7.2. Зерттеу аудитін жүргізген кезде инспектор:

а) таңдап алынған, зерттеу жүргізуге жұмылдырылған қызметкердің, мысалы, зерттеу жетекшісінің және жетекші ғалымдардың тегін, жұмыс сипаттамасын және қысқаша оқу мазмұнын және тәжірибесін тексереді;

б) зерттеу жүргізу үшін белгілі бір салаларда оқытылған қызметкерлердің санының жеткілікті болуын тексереді;

в) зерттеуде пайдаланылатын арнайы жабдықтар немесе жеке құралдарды меңгеруі, мұндай жабдықтарды калибрлеу, пайдалану және қызмет көрсету туралы құжаттарды тексереді;

г) сыналатын заттың (дәрілік заттың) тұрақтылығына қатысты құжаттарды, зерттелетін заттың (дәрілік заттың) және салыстыру үлгілерінің/бақылау үлгілерінің және т.б. талдау нәтижелерін зерттейді;

д) зерттеу хаттамасында/жоспарында/бағдарламасында немесе есепте көрсетілген өз міндеттерін орындау үшін бұл тұлғалардың уақыты жеткілікті болғанын растау мақсатында зерттеуге қатысушы таңдап алынған қызметкерлер арасында міндеттерді бөлу, сұхбат алу арқылы мүмкіндігінше анықтауға тырысады;

е) зерттеудің ажырамас бөлігі болып табылатын немесе бақылау рәсімдеріне қатысты барлық құжаттардың көшірмесін алады, оған:

ж) зерттеу хаттамасы/жоспары/бағдарламасы;

з) зерттеу жүргізген сәтте пайдаланылатын СОР;

и) есеп журналдары, зертханалық журналдар, құжаттар, жұмыс кестелері, компьютерде сақталған деректердің қағазға шығарылған нұсқалары және т.б.; тиісті жағдайларда тексеру есептері;

к) қорытынды есеп кіреді.

л) егер зерттеулерде жануарлар (яғни кеміргіштер және басқа да сүтқоректілер) пайдаланылса, инспекторлар олардың аутопсияға дейін сынақ зертханасына келу сәтінен бастап жекелеген жануарлардың белгілі бір санын тіркейді. Инспекторлар:

м) жануарлардың дене салмағы, ас/су ішу, препараттарды дозалау және енгізу және т.б.; клиникалық бақылаулар және аутопсия нәтижелері; клиникалық химия; патологияға назар аударуы тиіс.

6.8. Зерттеу инспекциясын немесе аудитін аяқтау

6.8.1. Сынақ зертханасының инспекциясы немесе зерттеу аудиті аяқталғаннан кейін инспектор қорытынды конференцияда сынақ зертханасының өкілдерімен нәтижелерді талқылауға дайындайды және қорытынды есепті (жүргізілген инспекция туралы есепті) дайындайды.

6.8.2. Ірі сынақ зертханасының инспекциясы кезінде осы сынақ зертханасында жүргізілген зерттеулердің дұрыстығына айтарлықтай әсер етпейтін Стандарт принциптерінің талаптарынан елеусіз ауытқуы анықталуы мүмкін. Мұндай жағдайларда инспектор есепте сынақ зертханасының Стандартқа сәйкес, өкілетті орган белгілеген критерийлерге сай жұмыс істейтінін көрсеткені дұрыс. Дегенмен, сәйкессіздіктер немесе қателіктердің кейбір тұстары оларды жоюға қатысты тиісті шаралар қабылдау туралы басшылық тарапынан кепілдіктер алу үшін, сынақ зертханасының басшылығына ұсынылады. Инспектордың белгілі бір уақыт аралығынан кейін сынақ зертханасына барып, тиісті шаралар қабылданғанын тексеруге құқығы бар.

6.8.3. Егер сынақ зертханасының инспекциясы немесе зерттеулер аудиті барысында инспектордың ойынша зерттеудің дұрыстығына немесе сынақ зертханасында жүргізілген басқа зерттеулерге әсер етуі мүмкін Стандарт принциптерінен елеулі ауытқулар анықталса, инспектор бұл туралы өкілетті органға хабарлайды. Жағдайға байланысты осы орган және (немесе) реттеуші орган қабылдаған шаралар сәйкессіздіктің сипаты мен көлеміне, сондай-ақ осы қағидаларды орындау бағдарламасындағы заңды және (немесе) әкімшілік ережелеріне байланысты болады.

6.8.4. Егер зерттеу аудиті реттеуші органның сұранымы бойынша жүргізілсе, нәтижелері туралы толық есепті дайындау қажет және оны тиісті өкілетті орган арқылы реттеуші органға жіберу керек.

7. Арбитраждық рәсімдер

Инспекторлар мен сынақ зертханасының басшылығы арасындағы мәселелер мен пікір қайшылықтары сынақ зертханасының инспекциясы немесе зерттеу аудиті барысында шешіледі. Сынақ зертханасы Стандартқа сәйкестікке және (немесе) өкілетті органның Қазақстан Республикасы заңнамасына сәйкес қабылдауды ұсынатын әрекеттерге қатысты сынақ зертханасы инспекциясының немесе зерттеулер аудитінің нәтижелеріне қарсы наразылық білдіре алады.

8. Сапаны қамтамасыз ету

8.1. Сапаны қамтамасыз етуді басқару жүйесі

8.1.1. Сынақ зертханасының басшылығы сынақ зертханасы жұмысының жалпы Стандартқа сәйкес келуін қамтамасыз етуге түпкілікті жауап береді. Басшылық оның орташа тобын бақылау жөніндегі жұмыстың белгіленген түрлерін өкілеттік ете алады, бірақ жалпы жауапкершілік сақталады. СҚ функцияларын орындауға қажетті қызметкерлерді қоса, білікті және тәжірибелі қызметкерлердің қажетті санын іріктеу және тағайындау басшылықтың ажырамас бөлігі болып табылады.

8.1.2. Клиникаға дейінгі (клиникалық емес) зерттеулерді орындауға жетекшінің ерекше жауапкершілігі нақты белгіленген. Жетекшінің міндетіне СҚ тәуелсіз функциясын орындау үшін тиісті білікті қызметкерді тағайындау кіреді. Осы қағидалардың орындалуына байланысты СҚ функциясына өкілеттік ету СҚ бөлімінің тәуелсіз қызмет етуін бұзбайды және бақылау функциясын орындаудан бөлек зерттеу жүргізуге СҚҚ қызметкерлерін тартуға әкеп соқпайды. СҚ жауапты етіп тағайындалған тұлға басшылықтың әртүрлі деңгейіне, атап айтқанда жоғары деңгейлі сынақ зертханасының басшылығына тікелей қол жеткізе алады.

8.2. Сапаны қамтамасыз ету бөлімі қызметкерлерінің біліктілігі

8.2.1. Сапа бөлімінің қызметкері тиісті оқытудан өткен, өз міндеттерін орындауға қажетті тәжірибесі бар. Қызметкерлер зерттеу рәсімдерімен, сынақ зертханаларында немесе оның мүддесі үшін пайдаланылатын стандарттармен және жүйелермен таныстырылған.

8.2.2. СҚ функцияларын орындау үшін тағайындалған адамдар бақыланатын қызмет түрлерінің негізгі принциптері туралы білулері тиіс. Олар, сонымен қатар, осы қағидалар туралы да нақты білулері қажет.

8.2.3. Арнайы білімі немесе тағы бір адамның қорытынды алу қажеттілігі болмаған жағдайда сарапшылық көмекке жүгіну ұсынылады. Басшылық СҚ бөлімі жұмысының барлық аспектілерін қамтитын құжатта жазылған оқыту бағдарламасымен қамтамасыз етеді. Қажет болғанда ішкі және сыртқы семинарлар мен курстар ұйымдастырылады. Қарым-қатынас жасау және келіспеушіліктерді шешу әдістерін оқыту ұсынылады. Оқыту тұрақты жүргізілуі тиіс және ауық-ауық тексеріп отыру қажет.

8.2.4. Сапа бөлімінің қызметкерлерін оқыту құжатпен бекітілуі тиіс, сондай-ақ оның құзыреттілігі бағалануы тиіс. Бұл құжаттар үнемі жаңартылып отыруы және сақталуы тиіс.

8.3. Сапаны қамтамасыз ету бөлімінің стандартты операциялық рәсімдерді және зерттеу хаттамаларын/ жоспарларын/бағдарламаларын әзірлеуге қатысуы

8.3.1. Басшылық СОР әзірленуіне, шығарылуына, таралуына және сақталуына жауап береді. СҚ бөлімінің қызметкері әдетте СОР дайындауға қатысады; бірақ олардың анықтығын және осы қағидаларға сәйкестігін бағалау мақсатында СОР қолданар алдында тексергені дұрыс.

8.3.2. Басшылық СҚ бөлімінің қызметкеріне зерттеу басталар алдында зерттеу хаттамасы, жоспары, бағдарламасына қол жеткізуді қамтамасыз етуі тиіс, мына мақсатта:

8.3.3. зерттеу хаттамасы, жоспары, бағдарламасының осы қағидалардың принциптеріне сәйкестігін бақылау;

8.3.4. зерттеу хаттамасы, жоспары, бағдарламасын келісуді бағалау;

8.3.5. зерттеудің маңызды сатыларын анықтау;

8.3.6. зерттеуге қатысты бақылау бағдарламасын жоспарлау.

8.3.7. зерттеу хаттамасы, жоспары, бағдарламасына өзгертулер енгізілгеннен кейін зерттеу хаттамасы, жоспары, бағдарламасының көшірмесі зерттеуді бақылауды жеңілдету үшін СҚ бөліміне берілуі тиіс.

8.4. Сапаны қамтамасыз ету қызметінің инспекциясы

8.4.1. СҚ бағдарламалары инспекцияның төмендегі түрлеріне негізделген:

8.4.2. Зерттеу инспекциялары: жүргізілу кестесі белгілі бір зерттеудің хронологиясына сәйкес құрылған және зерттеудің маңызды сатыларын анықтауды қамтитын инспекциялар.

8.4.3. сынақ зертханаларының инспекциялары: сынақ зертханаларындағы жалпы жабдықтар мен қызмет түрлерінің инспекциялары (тексеру) (монтаж, қосалқы қызметтер, компьютерлік жүйе, оқыту, қоршаған орта мониторингі, пайдалану, калибрлеу).

8.4.4. рәсімдер инспекциясы: белгілі бір зерттеулерге байланыссыз жүргізіледі. Қайталанатын сипаттағы рәсімдер немесе процестерді бақылау үшін орындалады және әдетте таңдау негізінде жүзеге асырылады. Бір процесс сынақ зертханасында өте жиі жүзеге асырылатын жағдайларда жүргізіледі, соның салдарынан жекелеген зерттеулердің инспекциясын жүргізу тиімсіз немесе мақсатқа сай емес деп есептеледі. Өте жиі жүзеге асырылатын нақты сатылар аясында жекелеген процестердің инспекциясы

эксперименттік сатылар барысында жекелей тәртіпте тексерілмеген кейбір зерттеулердің пайда болуына әкелуі мүмкін.

8.4.5. СҚ жоспарлау және СҚ әдістері мен қызмет түрлерін негіздеу СҚ бөлімі өз жұмысын мұқият жоспарлайды. СҚ бөлімі қызметкерлерінің жұмысы мен инспекциялар туралы есептерді жүргізуге, құжаттауға және дайындауға қатысты жоспарлау рәсімдері СОР-да сипатталады. Жоспарланған және ағымдағы зерттеулер есебін жүргізу қажет. СҚ бөлімі негізгі кестенің соңғы жаңартылған нұсқасына қол жеткізе алады. Мұндай есеп СҚ қызметінің түрлерін жоспарлау және сынақ зертханасында СҚ бағалау үшін қажет.

8.4.6. Инспекциялары мен аудиттері бар СҚ бағдарламасы ұйым мен басқармаға қатысты тексеруге жатады. Қызметкерлер де, басшылық та өз жұмысын орындау үшін таңдап алынған әдістерді іріктеуді негіздейді.

8.5. СҚ инспекциялар туралы есептері

Өкілетті орган инспекцияланатын зерттеудің сатысын қоса, инспекциялардың түрі мен оларды жүргізу күні туралы ақпаратты сұрата алады. Дегенмен, әдетте СҚҚ инспекцияларын жүргізу туралы есептердің мазмұнын тиісті зертханалық практика қағидаларының орындалуын бақылау жөніндегі орган қарастырмайды, себебі бұл инспекция туралы есепті дайындауға СҚҚ кедергі келтіруі мүмкін. Өкілетті орган СҚ тиісінше қызмет етуін тексеру үшін инспекциялар туралы есептің мазмұнына рұқсат беруді мезгіл-мезгіл сұратуы мүмкін. Өкілетті орган жүргізілген зерттеулердегі кемшіліктерді белгілеу тәсілі сияқты есептерді пайдаланбауы тиіс.

8.6. Деректер аудиті және қорытынды есептер

Зерттеудің бастапқы деректерінің аудитін СҚ бөлімі әртүрлі тәсілмен жүргізуі мүмкін. СҚ бөлімі зерттеудің эксперименттік сатылары, процесс инспекциялары немесе қорытынды есептердің аудиті барысында құжаттарды тексеруге құқығы бар. Басшылық соларға қатысты осы қағидаларға сәйкестік жарияланған барлық қорытынды есептерді СҚ бөлімі тексеруін қамтамасыз етуі тиіс. Мұндай аудит барлық бастапқы деректер жиналғанда және ешқандай өзгерістер енгізу жоспарланбағанда есеп жобасын дайындаудың қорытынды сатысында жүргізіледі.

8.6.1. Қорытынды есеп аудитінің мақсаты:

8.6.2. зерттеу зерттеу хаттамасына, жоспарына, бағдарламасына және СОР сәйкес жүргізілгенін;

8.6.2.1. зерттеудің нақты және есепте толық көрсетілуін;

8.6.2.2. есепте Стандарт қажет ететін барлық элементтер бар екенін;

8.6.2.3. есептің бірізділікпен және ішкі қарама-қайшылықсыз сипатталатынын;

8.6.2.4. бастапқы деректердің толық және осы қағидалардың талаптарына сәйкес жиналғанын анықтау болып табылады.

8.6.3. СҚҚ қызметкерлеріне аудитті қайта құрылымдау мүмкіндігін иелену үшін аудит туралы барынша егжей-тегжейлі қорытынды есеп жасауды ұсынуға болады. Соларға сәйкес СҚ бөлімі зерттеу хаттамасында, жоспарында, бағдарламасында және аудит сатысы барысындағы есепте барлық толықтырулар мен өзгертулерді біле алатын рәсімдер белгіленеді.

8.6.4. Қорытындыға қол қояр алдында СҚ бөлімі СҚ аудиті кезінде қозғалған барлық келелі мәселелердің қорытынды есепте тиісінше қаралғанын және қосымша аудитті қажет ететін өзгерістердің ешқайсысы есепке кіргізілмеуін бақылап отырады.

8.6.5. Аяқталған қорытынды есептің кез келген түзетулері немесе толықтырулары СҚҚ тарапынан аудит нысаны болуы тиіс, содан кейін қайта қаралған немесе қосымша СҚҚ қорытындысын беру қажет болады.

8.7. Сапаны қамтамасыз ету бөлімінің қорытындысы

8.7.1. Сапаны қамтамасыз ету туралы қол қойылған қорытынды инспекциялар түрі мен олардың жүргізілген күні, инспекция нәтижелерінің басшылыққа, зерттеу жетекшісіне, кейбір жағдайда жетекші зерттеушіге хабарланған күні көрсетілген қорытынды есепке енгізіледі. [2.1.2.1д) және 4.2.4 тармақтары]. Басшылықтың міндетіне СҚ бөлімі берген қорытынды зерттеу жетекшісінің Стандартты орындау жөніндегі өтінішімен келісілгеніне және зерттеу туралы берілген қорытынды есепке сәйкес келетініне кепілдік беретін рәсімдерді жүргізу кіреді.

8.7.2. СҚ қорытындысының форматы есептің құрылымына сәйкес келеді. Қорытындыда келесі ақпарат бар: зерттеудің толық атауы, СҚ бақылауының тиісті түрлерінің күні мен сатылары. Жеке зерттеулердің инспекциялары сапаны қамтамасыз ету жоспарлы бағдарламасының бөлігі болып табылмайтын жағдайда , мысалы, әр зерттеудің қайталанатын инспекциялары тиімсіз немесе жарамсыз болған қысқа мерзімдік

зерттеулер жағдайында бақылаушы инспекцияларды егжей-тегжейлі сипаттайтын қорытындының болуы міндетті.

8.7.3. СҚҚ қорытындысы зерттеу жетекшісінің Стандартқа сәйкестігі туралы өтініші расталған жағдайда ғана аяқталуы тиістігі ұсынылады. СҚҚ қорытындысы қорытынды есепте бастапқы деректер көрсетілетін фактіні де растайды. Зерттеу жетекшісі қорытынды есепте Стандартқа сәйкес келмейтін зерттеу салалары бөліп шығарылғанын қамтамасыз етуге жауап береді.

8.8. Сапаны қамтамасыз ету қызметі және нормативтік талаптармен реттелмейтін зерттеулер

8.8.1. Стандартқа сәйкес келу клиникаға дейінгі (клиникалық емес) зерттеулерді мақұлдау үшін нормативтік талап болып табылады. Кейбір сынақ зертханалары өкілетті органға ұсынуға арналған және арналмаған бір зерттеу алаңында жүргізеді. Егер өкілетті органға ұсынуға арналмаған зерттеулер стандартқа сәйкес жүргізілсе, бұл әдетте нормативтік талаптармен реттелетін зерттеулердің Стандартқа сәйкестікке жағымсыз әсер етеді.

8.8.2. СҚ бөлімі жүргізетін зерттеулер тізімінде жұмыс жүктемесіне, сынақ зертханаларының жарамдылығына және сынақ жүргізу процесінде ықтималды өзара әсер етуге тиісті баға беруге нормативтік талаптармен реттелетін, реттелмейтін зерттеулер де көрсетіледі. Бұл міндетті орындау үшін СҚҚ негізгі жоспар-кестенің өзекті данасы қолжетімді болады. Стандарт принциптерінің талаптарына сәйкес келмейтін басталып қойған зерттеудің Стандарт принциптеріне сәйкестігі туралы мәлімдеу тиімсіз болып табылады. Егер Стандарт принциптеріне сәйкес келетін ретінде белгіленген зерттеуді жүргізу Стандарт принциптеріне сәйкес келмейтін зерттеу ретінде жалғаса берсе, бұл нақты құжатталады.

8.9. Шағын сынақ зертханаларында сапаны қамтамасыз ету

8.9.1. Шағын сынақ зертханаларында басшылық үшін тек СҚ арналған қызметкерді ұстау тиімсіз болуы мүмкін. Басшылық СҚ үйлестіруге жауап беретін тұрақты немесе жартылай жұмыспен қамтылған кемінде бір қызметкерді тағайындайды. СҚ қызметкерлерінің жұмыс ұзақтығы тәжірибе жинақтау үшін және СҚ деректерінің қарама-қайшы емес интерпретациясын қамтамасыз ету үшін қажет. Стандартқа сай келетін зерттеулерге қатысатын қызметкерлер сынақ зертханасының басқа бөлімдерінде жүргізілетін клиникаға дейінгі (клиникалық емес) зерттеулерге қатысты СҚ функциясын орындай алады. Сынақ зертханасының штаттық қызметкері болып табылмайтын қызметкер егер Стандартқа сәйкестік үшін талап етілетін қажетті тиімділік қамтамасыз етілсе, СҚ функциясын орындауы мүмкін.

8.9.3.Бұл ақпарат үйлестіруге жалпы жауапкершілікті нақты анықтау жағдайында көпорталықты зерттеулерге қосымша қолданылуы мүмкін.

Тиісті зертханалық
практика стандартына (GLP)
1 қосымша

Стандартты қысқа мерзімдік
зерттеулерде қолдану бойынша нұсқаулық

1. Жалпы ережелер

1.1. Осы Стандарт жалпы болып табылады және талдаудың қандай да бір нақты түріне немесе тестілеу тәртібіне қатысты емес. Стандарт қағидаттарының әрекеті жағдайында қысқа мерзімдік зерттеулер нақты әдістер мен техникалық тәсілдердің қолданылуына негізделетін белгіленген нормаларды сақтау арқылы уәкілетті орган үшін жеке мәселе туғызады.

1.2. Қысқа мерзімдік биологиялық зерттеулерге жедел уыттылықты зерттеу, жедел экоуыттылықты зерттеу және мутагенділікті зерттеудің бірқатары кіреді.

1.3. Ұзақтығы шамалы, кеңінен пайдаланылатын әдістемелерді іске қосатын және оңай жаңғыртылатын нәтижелерді беретін, жиі қарапайым сандық немесе сөздік мағына беретін зерттеулер, талдаулар мен өлшемдер түрінде берілетін физика-химиялық зерттеулер болып саналады.

1.4. Дәстүрлі физикалық-химиялық зерттеулерге химиялық қасиеттерін, балқу температурасын, бу серпімділігін, таралу коэффициентін, жарылғыштық қасиеттерін анықтау және тест өткізуге қатысты нұсқаулықтары бар, басқа да осыған ұқсас зерттеулер жатады.

2. Сапаны қамтамасыз ету бағдарламасы

2.1. Сапаны қамтамасыз ету бағдарламасын құжатпен ресімдеу зерттеу инспекциясынан, сынақ зертханасынан немесе рәсімдерден алынған пайданы сипаттауды қамтиды.

2.2. Зерттеулер инспекциясы әдетте эксперименттің негізгі фазасын анықтайтын бірінші қадамға тіркелу арқылы аталған зерттеудің хронологиясына сәйкес жоспарланады.

2.3. Сынақ алаңдарының инспекциялары нақты зерттеулерге сүйенбейді, олар өндірістік орын-жайлар мен коммуникацияларды, сондай-ақ сынақ зертханасы шегінде операцияларды (оның ішінде жабдықтар, қосымша қызметтер, компьютерлік жүйе, арнайы дайындық, экологиялық мониторинг, техникалық қызмет көрсету, калибрлеу және т.б.) қамтиды.

2.4. Процестер инспекциясы да нақты зерттеулерге байланыссыз жүргізіледі. Оларды циклдік сипаттағы операциялар мониторингі және технологиялық процестер мақсатында орындайды және әдетте ерікті тәртіпте жүргізеді. Егер қандай да бір операция сынақ зертханасы аясында өте жиі қайталанса, осы инспекциялар қолданылады, осыған байланысты зерттеуге бағытталған бақылауды жүргізу тиімсіз немесе пайдасыз болып саналады. Қайталану жиілігі өте жоғары фазаларды қамтитын технологияларға бағытталған тексерулерді ұйымдастырған кезде кейбір зерттеулердің эмпириялық сатылары бөлек қайталанбауы мүмкін.

3. Сапаны қамтамасыз ету бойынша қызметкердің міндеттері

3.1. СҚҚ зерттеуінің эмпириялық фазасы барысында белгілі бір стандартты қысқа мерзімдік зерттеулердің көп қайталануына және типтік сипатына байланысты әр зерттеуді жеке-жеке инспекциялаудың қажеті жоқ. Бұл жағдайларда технологияға бағытталған бақылау бағдарламасы зерттеулердің барлық түрін қамти алады. Сапаны қамтамасыз ету СОР-да осы зертханада жүргізілген эксперименттердің сандығын, қайталанатындығын және/немесе күрделілігін назарға ала отырып, осындай инспекциялардың кезеңділігін айтуға болады. Инспекциялар жиілігі тиісті сапаны қамтамасыз ету СОР-да анықталады және тек қана СОР осы тектес барлық процестерді бақылаудың ұдайылылығына кепілдік береді.

3.2. Егер зерттеуге жекелей бағытталған инспекциялар болмаса, онда сапаны қамтамасыз ету есебінде қашан және қандай инспекциялар (мысалы, рәсімдер инспекциясы) жүргізілгені анық сипатталады. Сапаны қамтамасыз ету туралы баяндау хаты қорытынды есептің аудиті туралы куәландырады.

4. Зерттеулерге арналған орынжайлар

Биологиялық in vitro (ин витро) зерттеулері үшін стандарттау нысанасы бірінші кезекте сынақ жүйесінің жұқпалануы болып табылады. Сынақ зертханасы материалдық базаны және рәсімдерді белгілеуі тиіс, солар арқылы мұндай ықтималды ластанудың алдын алуға және (немесе) бақылауға болады.

5. Жабдықтар, материалдар және реактивтер

Тиісті жағдайларда калибрлеу Қазақстан Республикасы заңнамасымен сәйкес фундаменттік физикалық шамалармен өлшемдер байланысын қамтамасыз етеді. Жабдықты сандық анықтаудың ұзақ сақталатын дәлдігін тексеру үшін мезгіл-мезгіл тексеріп отыру қажет. Калибрлегіш стандарттарды салыстыру нысандары деп есептеу керек, бірақ сақтауға қалдыру міндетті емес.

6. Тест-жүйелер

6.1. Физикалық, химиялық. Жоғарыда көрсетілгендей, СОР-ға сәйкес физикалық, химиялық зерттеулерде қолданылатын жабдықты мезгіл-мезгіл тексеру, тазалау, жөндеу және калибрлеу керек (2.4 параграф).

6.2. Биологиялық.

6.2.1. Сипаттау. In vitro тест жүйелері үшін сериялардың өсуін, тіршілік ету қабілеттілігін және жұқтырылмағанын құжатпен растау үшін есептілік жүргізу талап етіледі. In vitro зерттеулері үшін түпнұсқалығы анықталуы және шығу тегі бекітілуі, қосалқы штаммдар мен тест-жүйелерге қызмет ету режимі анықталуы маңызды.

6.2.2. Бірінші кезекте in vitro зерттеулеріне арналған тест жүйесінің сипаттамасынанықтау. Зерттеу хаттамасында/жоспарында/бағдарламасында сипатталған және жұқпаланудан ада тестілеу жүйесі пайдаланылуын қамтамасыз ету негізге алынады. Бұған, мысалы, генетикалық маркерлер, кариотиптер немесе микоплазмаға тестілерді мерзімдік талдау арқылы қол жеткізуге болады.

6.2.3. Тест-жүйелерді оқшаулау. Қысқа мерзімдік биологиялық зерттеулер жағдайында жануарлардың және өсімдік тектес тестілік жүйелердің оқшауланuын талап етпеуге де болады. Сынақ зертханасының СОР-да денсаулық жағдайын бағалау принципін (мысалы, мекені мен жеткізуші туралы өткендегі ақпарат, бақылаулар, серологиялық талдау) және кейінгі әрекеттерді анықтау керек.

6.2.4. In vitro зерттеулеріндегі жұқпа жұқтыратын материалдарды бақылау. Талдау жүргізуге кедергі жасайтын субстанциялардың суға, зертханалық ыдысқа және басқа да зертханалық жабдыққа әсерін болдырмау қажет. Аталған міндетті орындау үшін зерттеу хаттамасына, жоспарына, бағдарламасына

бақылау топтарын кіргізу керек. Бұдан бөлек, бұл міндеттің жүзеге асырылуына жүйелерді мезгіл-мезгіл тестілеп отыру да көмектесе алады.

6.2.5. Қоректік орталардың қасиеттерін сипаттау. Орталар типтері, компоненттер мен орта партияларының нөмірлері (яғни, антибиотиктер, сарысулар және т.б.) құжатпен расталады. СОР-да мұндай орталардың дайындалуын және қабылдануын қарастырады.

6.2.6. Сынақ жүйесін пайдалану. Белгілі бір жағдайларда жануарлар организмін екінші қайтара пайдалануға немесе бір жануарға көптеген сыналатын нысандарды бір мезгілде тестіленуіне жол беріледі . Барлық осы жағдайларда жануар организмін алдыңғы пайдалану бойынша бүкіл өткендегі құжаттың міндетті түрде сақталуы қамтамасыз етіледі, ал қорытынды есепте оған сілтеме беріледі. Мұндай әдістер зерттелетін затты зерделеуге кедергі келтірмейтіні құжатпен куәландырылады.

7. Зерттелетін заттар (дәрілік заттар) және салыстыру үлгілері (бақылау үлгілері)

7.1. Зерттелетін заттың (дәрілік заттың) және салыстыру үлгісінің (бақылау үлгісінің) әр сериясына қатысты спецификацияларын талапқа сай құру үшін деректер ұсынылады. Қазақстан Республикасында қабылдануына ықпал ету үшін қажетіне қарай бұл ақпаратты осы қағидаларға сәйкес құру ұсынылады. Егер сыналатын нысан әзірленудің бастапқы сатысында болса, сипаттамалардың талдамалық сипатталуын биологиялық зерттеулер жүргізгеннен кейін орындауға болады. Дегенмен, зерттеудің басталу күніне дейін зерттелетін заттың химиялық құрылымы туралы белгілі бір мәліметтерді алу керек.

7.2. Қазақстан Республикасында қабылдануына көмектесу үшін қажетті жағдайларда зерттелетін және сілтемелік нысандардың сақтау жағдайында тұрақтылығын анықтау ұсынылады.

7.3. Зерттелетін заттың/дәрілік заттың байланыстырушы заттағы концентрациясын, тұрақтылығын және гомогенділігін сандық анықтауға қатысты Одаққа мүше мемлекеттердің міндетті талаптарында елеулі айырмашылықтар болған жағдайда, сондай-ақ егер әдетте тұрақты субстанцияны дайындау мен пайдалану арасындағы уақыт аралығы бірнеше минутты құраса, белгілі бір қысқа мерзімдік биологиялық тестілер үшін осы тектес талдауларды параллель орындау мүмкіндігі болмаған жағдайда тестіленетін бұйымның төзімділігін анықтаудың мақсатқа сай еместігін негіздеу қажет. Осы себептер бойынша зерттеу хаттамасында/жоспарында/бағдарламасында талдамалық талаптарды көрсету және мақұлдау, сондай-ақ оларды қорытынды есепте анық қарастыру өте маңызды.

7.4. Оларды алу мақсатында жүргізілген физика-химиялық зерттеулер жағдайында осы Стандарттың 2.6.2.4 және 2.6.2.5 тармақтарына жататын деректер болмауы мүмкін.

8. Стандартты операциялық рәсімдер

Сынақ зертханасы басшылығының міндетіне зертханаларда жүргізілген талдаулар үшін СОР құрылуын бақылау кіреді.

9. Зерттеулер жүргізу

9.1. Егер нақты қысқа мерзімдік зерттеу немесе осы тектес зерттеулер сериясы сынақ зертханасы аясында ұдайы жүргізіліп отырса, қатысуы міндетті негізгі ақпараттың көп бөлігін алатын бір жалпы зерттеу хаттамасын/жоспарын/бағдарламасын құру мақсатқа сай болмауы мүмкін. Оларды сынақ зертханасының басшылығы және осы тектес зерттеуге, сондай-ақ СҚҚ жауап беретін зерттеу жетекшісі (-лері) алдын ала мақұлдайды.

9.2. Мұндай хаттамаларға, жоспарларға, бағдарламаларға экспериментпен байланысты (тестіленетін нысан бойынша егжей-тегжейлі деректер, эмпириялық басталу күні) қосымшаларды күні көрсетілген, зерттеудің өкілетті жетекшісінің қол қоюын ғана қажет ететін қосымша құжат түрінде беру керек. Бұл біріктірілген құжат – зерттеудің жалпы хаттамасы/жоспары/бағдарламасы және зерттеумен байланысты қосымша зерттеу хаттамасы/жоспары/бағдарламасы болып табылады. Мұндай толықтыруларды сынақ зертханасының басшылығына және сапаны қамтамасыз ету жөніндегі қызметкерлерге кешіктірмей беру маңызды.

10. Зерттеу хаттамасы, жоспары, бағдарламасының мазмұны

10.1. Жалпы зерттеу хаттамасы, жоспары, бағдарламасының мазмұны және олармен байланысты қосымшалар осы Стандарттың 3.2, 4.2 параграфтарда сипатталған келесі айқындалулармен сәйкес келуі тиіс.

10.2. Егер ол дизайн сипаттамасында болса, зерттеудің сипаты мен мақсаты туралы ақпарат міндетті емес .

10.3. осы Стандарттың 3.2.5.1-3.2.5.4 тармақтарының сұрақтары физика-химиялық эксперименттер кезінде болмауы мүмкін.

10.4. осы Стандарттың 3.2.5.5 тармағы бойынша мәліметтерді жалпы қысқаша, қорытынды түрде немесе тиісті СОР-ға немесе тестілеу жөніндегі нұсқаулыққа сәйкес сілтемемен беруге болады.

11. Зерттеу нәтижелері бойынша есептілікті ұсыну

11.1. Егер жалпы зерттеу хаттамалары, жоспарлары, бағдарламаларын пайдалану арқылы қысқа мерзімдік эксперименттер жүзеге асырылса, көп бөлігінде осы тектес есептерге қажетті жалпы ақпарат бар "стандартталған қорытынды есептер" құру да мақсатқа сай болмауы мүмкін. Оларды сынақ зертханасының басшылығы, сондай-ақ осы тектес зерттеулерді жүргізуге жауапты зерттеу жетекшісі (-лері) алдын ала бекітеді. Онда зерттеуге байланысты күні көрсетілген, зерттеу жетекшісінің қол қоюын ғана қажет ететін қосымша акті ретінде мұндай баянаттарға (яғни зерттелетін нысан туралы егжей-тегжейлі мәліметімен және алынған сандық нәтижелерімен) кеңейтулер берілуі мүмкін. Егер зерттеу хаттамасы, жоспары, бағдарламасы өзгеретін болса немесе оған зерттеу жүргізгенге дейін немесе кейін түзетулер енгізілетін болса, "шаблондық қорытынды есепті" пайдалануға жол берілмейді, тек тиісті толықтырулар "шаблондық қорытынды есепке" енгізіледі.

11.2. Қорытынды есептің мазмұны

11.2.1.. Толық қорытынды есептің құрамы (яғни "стандартты қорытынды есептің" және қосымшаны зерттеумен байланысты) төменде көрсетілген 4.2 параграфта сипатталған талаптармен, ықтималды шегерілумен келісілуі тиіс:

11.2.2. Егер зерттеу осы деректерді белгілеу үшін жүргізілсе, тазалығын, тұрақтылығын және біртектілігін қоса, зерттелетін заттың (дәрілік заттың) параметрлерін анықтау өзекті болмай қалуы мүмкін.

11.2.3. Қорытынды. Қажет болғанда рәсімдер аудитін жүргізуді көрсету талап етіледі. Сапаны қамтамасыз ету жөніндегі қорытындыда қорытынды есепке аудит жүргізілгенін анық көрсету қажет.

Тиісті зертханалық
практика стандартына (GLP)
2 қосымша

In vitro
(ин витро) зерттеулері үшін Стандарт қолдану бойынша нұсқау

1. Міндеттері

1.1. Сынақ зертханасының басшылығы

Сынақ зертханасы басшылығы міндеттерінің ауқымды бөлігі жалпы сипатта болады және in vitro және in vivo зерттеулері үшін тең дәрежеде қолданылады. Зерттеуді қазіргі заманға және талапқа сай жүргізетін білікті қызметкерлермен және тиісті құрал-жабдық және аппаратурамен қамтамасыз ету бойынша сынақ зертханасының басшылығына қойылатын талаптар. сынақ зертханасының басшылығы қызметкерлердің өздері орындаған қызметті анық түсінетініне кепілдік бере алады. In vitro зерттеулері үшін бұл асептикалық емшараларды және биологиялық қауіпті материалдармен жұмыс істеуді арнайы оқып-үйренуге тура келуі мүмкін. In vitro зерттеулері үшін арнаулы аймақтардың болуы және сынақ жүйесінің ластануын болдырмау шараларын орындау талап етілуі мүмкін. Кейбір in vitro зерттеулері үшін патенттелген материалдарды немесе зерттеу жүргізуге арналған жинақтарды пайдалану қажет болуы мүмкін. Осы Стандартқа сәйкес келетін зерттеулерде пайдаланылатын материалдар тиісті сапа жүйесін пайдаланумен, осылайша, олардың сәйкестігі туралы негізгі жауапкершілікті дайындаушыға немесе жеткізушіге жүктей отырып, сәйкестік тұрғысынан өндіріліп, тестіден өткізілсе де, сынақ зертханасы басшылығының міндеті - бұл шарттардың жеткізушілердің қызметін, әдістемелерін және саясаттарын бағалау арқылы тиісті үлгіде орындалғанын растау.

1.2. Зерттеу жетекшісі

1.2.1. Зерттеу жетекшісінің жалпы міндеттері зерттеу түріне байланысты емес, ал Стандартта атап көрсетілген міндеттері in vitro зерттеулеріне де қолданылады. Зерттеу жетекшісі зерттеуді бақылауды қамтамасыз етуде орталық және бірегей тұлға болып қала береді және зерттеудің жалпы жүргізілуіне және зерттеу туралы есепті құрастыруға жауапты болады.

1.2.2. In vitro зерттеулерінде зерттеу жетекшісі тест-жүйелердің негіздемесі мен сипаттамасының құжат жүзінде ресімделуіне, яғни in vitro зерттеулерінде жүзеге асыруға өте күрделі болуы мүмкін қызметтерге ерекше назар аударады. Мысалы, организмдердің белгілі бір түрлерінің пайдаланылуын оларды зерттеушіні қызықтыратын әсерлерді бағалау үшін қолайлы модель ететін сипаттамаларды құжаттаумен негіздеуге болады. Белгілі бір жануардың сипаттамасын жануардың түрі, штаммы, қосалқы штаммы,

жеткізілу көзі, дене салмағы ауқымының нөмірі, жынысы мен жасы көрсетілетін қарапайым құжат құрастыру арқылы беруге болады.

1.2.3. Тест-жүйені таңдауды негіздеу үшін зерттеу жетекшісінен зерттеу әдісінің ресми бекітілгені немесе ресми бекітілген эталонды зерттеу әдісімен құрылымдық, функционалдық және (немесе) механикалық тұрғыдан ұқсас екені туралы құжатты рәсімдейді. Ресми бекітілген эталонды зерттеу әдісімен құрылымдық, функционалдық және (немесе) механикалық тұрғыдан ұқсас болып табылатын жаңа зерттеу әдістерін пайдаланар алдында зерттеу жетекшісі жаңа зерттеу әдісінің тиісті салыстыру үлгісі (бақылау үлгісінің) көмегімен бағалауда салыстырмалы тиімділігінің бар екені туралы расталған құжат ұсынады.

1.2.4. In vitro жүйелерінің сипаттамаларын құжат түрінде рәсімдеу қиын міндет. Алайда зерттеу жетекшісі жеткізушінің көмегімен кейбір тест-жүйелерін (жасушалар желісі, жасы, тасымалдануы, шығу тегі) сипаттамасын құжаттауға, сондай-ақ қажет болғанда оң, теріс бақылау нысандарын, өңделмеген бақылау нысандарын және (немесе) реактив бақылау нысандарын қоса, тиісті салыстыру үлгілерін (бақылау үлгісінің) көмегімен құжат түрінде белгілеп, сынақ жүйесін сипаттауға мүмкіндігі бар. Ерекше жағдайларда патенттелген материалдарды немесе in vitro сынақтарын өткізуге арналған жинақтарды пайдалану қарастырылады. Мұндай материалдардың немесе сынақ жиынтықтарының тиімділігіне жеткізуші, өндіруші немесе патент иесі кепілдік береді, ал сынақ зертханасының басшылығы жеткізушінің, жоғарыда көрсетілгендей, мысалы, сатушының қызметін, әдістемесін және саясатын тексере отырып, сапа критерийлеріне сәйкес болуына жауапты, аталған материалдардың немесе жинақтар сипаттамаларының зерттеу жүргізу талаптарына іс жүзінде жауап беретінін және сынақ жүргізуге арналған жинақтардың тиісінше валидацияланғанын және көзделген қолдану мақсатына сай келетінін растауға зерттеу жетекшісі ғана жауапты. Бұл материалдардың немесе сынақ жиынтықтарының сапасы мен сенімділігі зерттеу нәтижелерінің сапасы мен сенімділігіне тікелей әсер ететіндіктен, зерттеу жетекшісінің жеткізуші ұсынған сапаны бақылау құжатының толықтығы мен тиімділігін мұқият зерттеп, сыни тұрғыдан бағалайды. Зерттеу жетекшісі, дайындаушы пайдаланған сапа жүйесінің сәйкестігін бағалайды және сынақ жүйесінің пайдалануға жарамдылығын бағалауға қажетті барлық құжаттары қолында болады.

1.3. Зерттеу қызметкерлері

Қызметкерлер қолданылатын жерлердегі асептикалық жағдайларға қойылатын талаптарды мұқият қадағалайды және in vitro зерттеулерін жүргізу кезінде сынақ жүйесінің патогенді ластануын болдырмау үшін тиісті рәсімдерді орындайды. Сонымен қатар, қызметкерлер сынақ жүйелері арасында айқаспалы ластануды болдырмау үшін тиісті практикаларды қолданады және зерттеу тазалығын қамтамасыз етеді. Зерттеу қызметкерлері сынақ жүйелерін оқшаулауға және биологиялық қауіпті материалдарды қолданумен байланысты зерттеулерге қойылатын талаптарды меңгереді және қатаң түрде ұстанады. In vitro зерттеулері кезінде қауіпті химиялық заттарды пайдаланудан болатын қауіптерді азайту үшін тиісті сақтандыру шараларын қолдану керек.

2. Сапаны қамтамасыз ету

2.2. Инспекциялауға жатқызылатын арнайы салалар олармен шектелмей мына рәсімдер мен шараларды қамтиды:

2.2.1. Сынақ жүйесінің тиімділігі үшін қатер шегіндегі болып табылатын жасушалық және тіндік өсірінді орталары компоненттерінің және сынақ жүйесінің тиімділігіне олардың әсер етуіне қатысты басқа материалдардың партияларына (мысалы, бұзаудың фетальді сарысуы) мониторинг жүргізу;

2.2.2. Жасушалардың, тіндердің және басқа индикаторлық материалдардың функционалдық және/немесе морфологиялық статусына (және бүтіндігіне) баға беру және қамтамасыз ету;

2.2.3. Бөгде жасушалармен, микоплазмамен және басқа да патогендермен немесе басқа кездейсоқ агенттермен әлеуетті ластану мониторингі;

2.2.4. Зерттелетін элементтер мен тест-жүйелердің ластану көздерін төмендету және жабдықтар мен аппаратураларды тазалау және зарарсыздандыру;

2.2.5. Мамандандырылған жабдықты тиісінше пайдалануды және қызмет көрсетуін қамтамасыз ету;

2.2.6. Жасушалар мен тіндердің тиісінше криоконсервациялануын және қалпына келтірілуін қамтамасыз ету;

2.2.7. Мұздатып қатырылған күйде сақтағаннан кейін материалдарды шығарып алу үшін тиісті жағдайлар жасау;

2.2.8. Жасушалық және тіндік өсірінділер үшін пайдаланылатын материалдар мен жеткізілімдердің стерильділігін қамтамасыз ету;

2.2.9. Түрлі зерттеулер мен сынақ жүйелері арасында тиісті бөлуді ұстап тұру;

2.1. Жалпы, СҚ-мен байланысты қызмет in vitro және in vivo зерттеулері үшін елеусіз ерекшеленеді. In vitro зерттеулері кейбір жағдайларда қысқа мерзімдік зерттеулер ретінде жіктеледі; мұндай жағдайларда осы Стандартқа 1 қосымша талаптары қолданылады. Стандартта, ең алдымен, зерттеудің қатер шегіндегі фазаларын СҚҚ инспекциялауын талап етеді, сондықтан in vitro зерттеулерінде осындай зерттеулердің қатер шегіндегі фазаларының (және қатер шегіндегі аспектілердің) қандай екенінен СҚҚ жақсы хабар болуы маңызды. Сондықтан зерттеу жетекшісі, жетекші зерттеушілер және зерттеуші қызметкерлер тиісті салаларда сапаны қамтамасыз ету қызметімен инспекциялар жүргізу нұсқаулығын бірлесіп әзірлейді. Сапаны қамтамасыз ету бағдарламасы in vitro зерттеулерінің арнайы аспектілеріне де қатысты болғандықтан, СҚҚ қызметкерлеріне білім беру және оқытып-үйрету in vitro зерттеулерінің арнайы салаларында өзекті проблемаларды тану қабілетін қалыптастыруға нақты бағытталады.

3. Орынжайлар

3.1. Жалпы ережелер

Осы Стандарт сынақ зертханаларының оларда орындалатын зерттеулерге қойылатын талаптарға сәйкес келуін және әр зерттеудің тиісінше және кедергісіз орындалуын қамтамасыз ету үшін түрлі қызмет түрлері арасында тиісінше бөлуді ұстап тұру керектігін белгілейді. In vitro зерттеулері үшін әдетте шектеулі жұмыс кеңістігі талап етіледі және басқа зерттеулерді жүргізуді жоққа шығаратын арнайы орынжайлар талап етілмейді, бір мезгілде бір ғана физикалық ортада жүргізілетін in vitro зерттеулерінің тиісінше бөлінуін қамтамасыз ету үшін шара қолдану керек.

3.2. Тест-жүйелердің жабдықталуы

3.2.1. Тест-жүйелерді оқшаулау үшін қолда тест-жүйелердің ластану мүмкіндігін төмендететін орынжайлар немесе аумақтар болуы қажет.

3.2.2. Жеткілікті түрде бөліне алатын жағдайда (тиісті идентификаторлар, зерттеулерді айыру үшін белгілер немесе бөліп орналастыру), сондай-ақ бірге инкубациялаған кезде ластануды басқа зерттеулерге енгізу үшін бір де бір зерттелетін элемент жеткілікті түрде ұшатын болып табылмайтын жағдайда түрлі зерттеулерге жататын жасушалар немесе тіндерді бір ғана инкубаторда инкубациялау.

3.2.3. Зерттеулердің қатер шегіндегі фазаларын бөлу кеңістіктік ғана емес уақытша қатынаста да мүмкін болады. Жасушалық немесе тіндік өсірінділермен манипуляция, мысалы, қосалқы өсіру шаралары, зерттелетін элементі қосу және т.б. әдетте стерильділігін қамтамасыз ету және сынақ жүйелерін, сондай-ақ зерттеу қызметкерлері мен қоршаған ортаны қорғау үшін тігінен ламинарлық ауа ағынымен кабинеттерде орындалады. Мұндай жағдайларда зерттеулер арасында айқаспалы ластануды болдырмау үшін тиісінше бөлуді егер қажет болса, түрлі қызмет түрлерінде пайдаланылатын тиісті зертханалық жабдықтар мен кабинеттің жұмыс беткейлерін мұқият тазалау және зарарсыздандыру, стерилизациялау арқылы жеке зерттеулерде пайдаланылатын сынақ тест-жүйелерімен бірізді манипуляциялар жасау арқылы қамтамасыз етуге болады.

3.2.4. Бөлек бөлме немесе тест-жүйелердің ұзақ мерзімдік сақталуын қамтамасыз ететін арнайы жабдығы бар аумақ болады. Жабдық, соның ішінде сақтауға арналған контейнерлер ұзақ уақыт бойы тест-жүйелердің бүтіндігін сақтау үшін тиісті жағдайды қамтамасыз етеді.

3.3. Зерттелетін заттарды (дәрілік заттарды) және салыстыру үлгілерін (бақылау үлгілерін) өңдеуге арналған орынжайлар.

Стерильділік in vitro зерттеулерінде маңызды фактор болып табылады. Зерттелетін және эталонды заттарды байланыстырушы заттар бар араластыру және дайындау үшін пайдаланылатын орын-жайлар немесе аумақтарды асептикалық жағдайларда жұмыс істеуге болатындай жағдайда қамтамасыз ету керек және сонымен тестіленетін және стандартты нысандарды (үлгілерді) дайындау барысында олардың ластану мүмкіндігін төмендету арқылы сынақ жүйесін және зерттеуді қорғауды қамтамасыз ету керек.

4. Жабдықтар, материалдар мен реагенттер

4.1. Жеке in vitro зерттеулерінің бүтіндігі және сенімділігі үшін белгілі бір жабдық үшін тиісті жағдайлар қамтамасыз етіледі (ұдайы техникалық қызмет көрсету, микротаразылар, микротамшуырлар, тігінен ламинарлық ауа ағыны бар кабинеттерді немесе инкубаторлар). Арнайы жабдық үшін тұрақты бақылауды немесе дабыл құрылғыларын орнатумен қатар шектік шамаларды ретке келтіруді қажет ететін қатер шегіндегі параметрлерді анықтау керек.

4.2. Осы Стандарттың таңбалануы мен жарамдылық мерзіміне қатысты реагенттерге қойылатын талаптары тең дәрежеде in vitro зерттеулері үшін пайдаланылатын реагенттерге де қолданылады.

5. Тест-жүйелер

5.1. In vitro сынақ жүйелері – бұл, негізінен, биологиялық жүйелер, дегенмен әдеттегі in vivo зерттеулерге ұқсас ең соңғы әзірленімдердің кейбірінде (мысалы, токсикогеномикаға арналдған гендер жиынтығы) физико-химиялық тест-жүйелердің кейбір белгілері болуы мүмкін, ал басқасы, мысалы, токсикометабономика, көп жағынан талдамалық әдістемеге негізделуі мүмкін. Патенттелген сынақ жиынтықтарын қоса, сынақ жиынтықтары да сынақ жүйелері ретінде саналуы керек.

5.2. Тест-жүйелерге арналған жағдайлар

Кез келген басқа тест-жүйелердегі сияқты сақтаған кезде және зерттеу жүргізу барысында сынақ жүйесінің сапасы мен бүтіндігін қамтамасыз ету үшін тиісті жағдайларды анықтау, қолдау және мониторинг жүргізу қажет. Бұған жасушаларды қайта себу мөлшерін және популяцияның еселену уақытының көрсеткіштерін қоса, сынақ жүйесінің өмір сүру қабілетін және реактивтілігін демеу және мониторинг жүргізудің құжатпен рәсімделген анықтамасы жатады. Сонымен қатар, қоршаған орта шарттарын (мысалы, сақтауға арналған сұйық азотпен мұздатып қатыру жүйесінде сұйық азот деңгейі, температура, инкубаторлардағы ылғалдылық және CO2 концентрациясы және т.б.), сондай-ақ сапасы мен бүтіндігін сақтауға қажетті сынақ жүйесімен жасалған кез келген манипуляцияларды тіркеу керек (мысалы, антибиотиктермен немесе зеңге қарсы дәрілермен өңдеу, қосалқы өсіру, өздігінен болатын жағдайлар жиілігін қысқарту үшін іріктеп өсіру). Сынақ жүйесін сақтаған кезде қоршаған ортаның тиісті талаптарын сақтау басқа биологиялық жүйелерге қарағанда аталғандар үшін елеулі дәрежеде әсер етуі мүмкін болғандықтан, бұл тіркеу деректері аталғандардың сапасы мен сенімділігін демеу үшін ерекше маңызды болуы мүмкін.

5.3. Жуырда алынған сынақ жүйелері

Зерттеудің тіркеу деректерінде in vitro тест-жүйелерін жеткізушіден алынған құжаттаманы талдау және сақтау керек (мысалы, шығу тегі, жасы/ пассаждар саны, жасушалардың қосарлану уақыты және тест-жүйені сәйкестендіруге көмектесетін басқа да тиісті сипаттамалар). Өмірге қабілеттілігін, жарамдылығын (мысалы, жасушалар мен тіндердің функционалдық және (немесе) морфологиялық статусын, белгілі немесе болжамды микробтық немесе вирустық ластануына жүргізілетін сынақтар) және сынақ жүйесінің сезімталдығын бағалау үшін алдын ала анықталған критерийлерді пайдалану керек. Мұндай баға берулердің нәтижелері құжатпен рәсімделеді және зерттеудің тіркеу жазбаларында болады. Егер бұлай баға беру мүмкін болмаса, мысалы, бастапқы жасушалар өсірінділерін немесе "қалпына келтірілген органдарды" пайдаланған кезде жеткізуші мен пайдаланушы арасында сынақ жүйесінің жарамдылығын бағалау механизмі және құжатпен рәсімделеді. Теріс және оң бақылау нысандарына қатысты тест-жүйенің тиімділігіне мониторинг жүргізу және тіркеу деректері белгілі бір тест-жүйенің сезімталдығының жеткілікті дәлелі бола алады. Зерттеудің сапасына, дұрыстығына және сенімділігіне әсер ететін сынақ жүйесімен болған қандай да бір проблемалар құжатпен рәсімделуі тиіс және қорытынды есепте талқылануы тиіс. Сатушы жеткізген сынақ жүйелерімен болған мәселелерге сатушының назарын аудару керек және түзету шараларына қол жеткізу қажет.

5.4. Тест-жүйелер туралы жазбалар

5.4.1. Стандарт тест-жүйелер келіп түскен кезде олардың дереккөзі, келіп түскен мерзімі және жағдайы туралы жазбалардың сақталуын талап етеді; жасушалар мен тіндер үшін мұндай жазбалар тек тікелей дереккөзді ғана емес (мысалы, коммерциялық жеткізуші), жасушалар немесе тіндер бөлінген шығу тегінің негізін де қамтиды (мысалы, бастапқы жасушалар немесе донорлық сипаттамалары бар тіндер; белгілі негіздерден алынған бейімделген жасушалық желілер және т.б.). Басқа мәліметтер:

1) осы арқылы бастапқыда жасушалар немесе тіндер алынған әдісті (мысалы, тіндер эксплантынан алынған, қалыпты немесе обырлық тіндерден алынған биопсиялар, плазмалық трансфекция немесе вирустық трансдукция арқылы гендердің тасымалдануы және т.б.),

2) сақтау хронологиясын,

3) жасушалық желілердің пассаждар санын,

4) өсіру шарттарын және қосалқы өсіру аралықтарын,

5) мұздатып қатыру/еріту шарттарын және т.б.) қамтиды.

Трансгенді тест-жүйелер үшін трансгеннің шығу тегін де анықтау және трансгендерді экспрессиялау арқылы тиісті басқарылуын жүргізу қажет.

5.4.2. Сақтау және пайдалану кезінде тест-жүйелердің тиісті таңбалануына ерекше назар аудару керек, оған таңбаланудың тозуға төзімділігін қамтамасыз ету жөніндегі шаралар кіреді. Тест-жүйелердің дұрыс сәйкестендірілуін қамтамасыз ету бойынша шаралар қабылдау керек, әсіресе контейнерлер өлшемі мен сақтау шарттары (мысалы, криоыдыстар сұйық азотта, бір контейнерде сақталатын бірнеше тест-жүйелер) таңбалану үшін қатер шегіндегі факторлар болуы мүмкін.

5.4.3. Таңбалануы мен сақтау мерзімдеріне қатысты тест-жүйелер мен реагенттерге арналған осы Стандарттың талаптары тең дәрежеде in vitro тест-жүйелері ретінде пайдаланылатын сынақ жүргізуге арналған жинақтарға да қолданылады. Тест-жүйелер ретінде немесе, мысалы, талдамалық мақсатта пайдаланылатын сынаққа арналған барлық жинақтардың жарамдылық мерзімі көрсетілген. Аталған жарамдылық мерзімін ұзарту тек құжатпен рәсімделген баға беру (немесе талдау) негізінде ғана жүзеге асырыла алады. Тест-жүйелер ретінде пайдаланылатын сынақ жүргізуге арналған жинақтарға баға беріледі, ол құжатпен рәсімделеді және жарамдылық мерзімі өткеннен кейін де реакция бақылаудың тарихи көрсеткіштерінен ауытқымайтынына дәлел бола алады. Мысалы, оң, теріс бақылау және (немесе(реактивті бақылау (тасымалдағыш, сұйылтқыш) нысандарына қатысты сынақ жүргізуге арналған жинақтардың тиісті партиясының бұрын тіркелген бақыланатын реакцияларынан. Жарамдылық мерзімін ұзарту туралы зерттеу жетекшісінің құжатпен рәсімделген шешімі осы баға беру процесі үшін дәлел болып табылады.

5.4.4. Жаңылысуларды болдырмас үшін тест-жүйелердің номенклатурасы және тест-жүйелердің таңбалануы дәл анықталуы тиіс, ал жекелеген зерттеулер кезінде алынған барлық жазбаларда ресми қабылданған тест-жүйелердің белгіленуі болуы керек.

6. Тестіленетін және стандартты нысандар (соның ішінде теріс және оң бақылау нысандары)

6.1. Жалпы, осы Стандарттарда атап көрсетілгендерінен басқа, сынақ жүйелері қолданылатын in vitro зерттеулерінде пайдаланылатын тестіленетін және стандартты үлгілердің сақтауға және сипаттамаларын айқындауға, сынамаларды алуға, өңдеуге, іріктеуге қойылатын арнаулы талаптар жоқ. Алайда, тест-жүйелердің микробты жұқтыруын болдырмау үшін оларды өңдеген кезде асептикалық жағдай талап етілуі мүмкін.

6.2. Оң, теріс бақылау және (немесе(реактивтерді бақылаудың (тасымалдағыш, сұйылтқыш) концентрациясын және біртектілігін анықтау қажет болуы мүмкін, себебі бұл көрсеткіштердің болуы тест-жүйелердің оларға түзеткіш, күтілетін жауап ретіндегі реакциясының жеткілікті дәлелі бола алады.

6.3. Бақылау нысандарының (үлгілердің) жарамдылық мерзімі де құжатпен рәсімделген бағалау немесе талдау негізінде ұзартылуы мүмкін. Бұлай бағалау тиісті тест-жүйелердің оң, теріс бақылау және (немесе) реактивті бақылау нысандарына реакциясы сынақ зертханаларында сақталатын, өз кезегінде жарияланған эталонды көрсеткіштермен салыстырылуы тиіс тарихи бақылау көрсеткіштерінен ауытқымайтынына құжатпен растаудан тұрады.

7. Стандартты операциялық рәсімдер

7.1. 2.7.4 параграфында келтірілген мысалдарға қосымша ретінде, in vitro зерттеулері үшін спецификалық қызмет түрлері мен процестер бар, олар Стандартты операциялық рәсімдерде баяндалу керек. Мұндай СОР in vitro сынақтарын жүргізумен байланысты сынақ орталығының төмендегі қызмет үлгілерін қосымша қамтиды, бірақ олармен шектелмейді:

7.2. Зертхана

Ауада және беткейлерде патогенді микроорганизмдердің болуына қоршаған ортаға мониторинг жүргізу, тазалау және зарарсыздандыру, сынақ зертханасында немесе сынақ жүргізетін аумақта жұқпалар немесе ластанулар орын алған жағдайда қабылданатын әрекеттер.

7.3. Жабдық

Жасушалар мен тіндердің өсірінділерімен жұмыс істегенде пайдаланылатын жабдықтар мен құралдарды, мысалы ламинарлық шкафтарды және инкубаторларды пайдалану, техникалық қызмет көрсету, өндірілуін бақылау, жинау және залалсыздандыру; тест-жүйелерді сақтауға арналған контейнерлердегі сұйық азоттың деңгейіне мониторинг жүргізу; калибрлеу және инкубаторлардағы температураға, ылғалдылыққа және CO2 деңгейіне мониторинг жүргізу.

7.4. Материалдар, реагенттер және ерітінділер

Жарамдылығын бағалау, жарамдылық мерзімін ұзарту, баға беру және стерильділігін ұстап тұру, таралған патогенді контаминанттар скринингі; еріткішті (сұйылтқышты, тасымалдағышты) таңдау және

пайдалану рәсімін сипаттау; еріткіштің (тасымалдағыштың) және тест-жүйенің үйлесімділік верификациясы рәсімдері.

7.5. Тест-жүйелер

Жасушалар мен тіндерді сақтау шарттары және мұздатып қатыруға және ерітуге арналған шаралар, таралған патогендерге зерттеу жүргізу; ластайтын заттардың болуын көрініс тегу арқылы тексеру; тікелей келіп түскеннен кейін де, пайдалану барысында да жасалғандай, келіп түскеннен кейін және падаланған кезде тест-жүйелердің қасиеті мен сезімталдығын қамтамасыз ету үшін жүргізілетін тексеру шаралары (мысалы, тиімділік критерийлерін пайдалану арқылы); морфологиялық баға беру, фенотипті бақылау немесе кариотип тұрақтылығын бақылау, трансген тұрақтылығын бақылау; өсіріндіні ынталандыру режимі, қосалқы өсіру аралықтарын көрсете отырып, өсіру шарттары; биологиялық қауіпті материалдарды және тест-жүйелерді өңдеу, тест-жүйелерді утилизациялау шаралары.

7.6. Зерттеу жүргізу

Асептикалық техникалар, зерттеу дұрыстығының тиімділік критерийлері, талдауды екінші қайтара жүргізуге арналған критерийлер.

7.7. Сапаны қамтамасыз ету

Қатер шегіндегі фазаларды анықтау, инспекциялар жиілігі.

8. Зерттеу жүргізу және зерттеу нәтижелері туралы есептер

8.1. Осы Стандарттың in vitro зерттеулерінің тиімділігіне қоятын талаптары дәстүрлі қауіпсіздік зерттеулеріне қойылатын талаптармен бірдей.

8.2. In vitro зерттеулеріне тән бірнеше мәселе бар. Алайда, қателіктерді қадағалау және тест-жүйелердің тиімділігіне баға беру мақсатында жүзеге асырылатын кез келген ішкі бақылауды (оң, теріс бақылау, реактивті бақылаудың тиісті нысаны және өңделмеген нысан) барлық in vitro зерттеулерде зерттелетін затпен (дәрілік затпен) бір мезгілде орындау керектігі туралы (ғылыми) талап сияқты бұл мәселелер, негізінен, ғылыми, техникалық сипатқа ие.

9. Жазбалар мен материалдарды сақтау

9.1. Сақтауға қойылатын осы Стандарттың жалпы талаптары in vitro зерттеулеріне де қолданылады. Сынақ жүйесінің ұқсастығын және (немесе) зерттеуді жаңғырту мүмкіндігін растау үшін, ұзақ уақыт бойы сақтауға болатын тест-жүйелердің, әсіресе, саны шектеулі тест-жүйелердің үлгілерін (мысалы, жасушалық желілердің арнайы қосалқы клондары, трансгенді жасушалар және жасушалар, т.б.) сақтау керек.

9.2. Қысқа мерзімдік зерттеулер қатарына жатқызылуы мүмкін in vitro зерттеулерінің, әсіресе in vitro зерттеулері қауіпсіздік зерттеулерінің негізін құрайтын жағдайларда зерттелетін заттың (дәрілік заттың) сынамаларын сақтау мүмкіндігін назарға алу қажет.

9.3. Сонымен қатар, тарихи оң, теріс, пайдаланылмаған нәтижелері және (немесе) тест-жүйе реакциясының рұқсат етілген ауқымын анықтау үшін пайдаланылатын еріткішті бақылау құралының нәтижелері туралы жазбаларды сақтау керек.

Тиісті зертханалық
практика стандартына (GLP)
3 қосымша

Стандартқа сай зерттеулер жүргізу кезіндегі
зерттеу жетекшісінің рөлі және лауазымдық міндеттері

1. Зерттеу жетекшісінің рөлі

1.1. Зерттеу кезінде зерттеу жетекшісі оған толық ғылыми басшылық етуге түпкілікті жауапкершілігі бар жалғыз бақылаушы тұлға болып табылады. Зерттеу жетекшісінің басты рөлі солай атқарылады, ал осы Стандартта белгіленген барлық қызметтік міндеттері мен міндеттемелері осылай жүзеге асады. Кез келген уақытта жүргізілген зерттеу кезінде бір ғана жетекші әрекет етеді.

1.2. Зерттеу жетекшісінің лауазымы зерттеудің ғылыми, әкімшілік және атқару тараптарының бақылануына кепілдік қызметін атқарады. Зерттеу жетекшісі бұған басқарушы аппараттың, ғылыми/ техникалық қызметкерлердің және сапаны қамтамасыз ету бағдарламаларының күштерін жұмылдыру жолымен қол жеткізеді.

1.3. Жұмыстар бір сынақ алаңынан көп жерлерде жүргізілетін және зерттеу жетекшісінің тікелей қадағалау жүргізуге мүмкіндігі болмайтын көп орталықтық зерттеулер кезінде зерттеу операцияларын

бас зерттеуші деп аталатын, тиісті үлгідегі даярлықтан өткен, білікті және тәжірибелі штаттық қызметкер бақылайды. Зерттеу жетекшісі атынан әрекет ете отырып, ол Стандарттың қолданылатын қағидаларына сәйкес эксперименттің нақты белгіленген фазаларының жүргізілуіне жауапкершілік жүктейді.

1.4. Зерттеу жетекшісінің лауазымын, әдетте, зерттеу хаттамасының/жоспарының/бағдарламасының дизайны мен бекітілуіне, сондай-ақ деректердің, талдаулардың және есептіліктің жиналуын бақылауға жауап беретін, зерттеулердің ғылыми аспектілеріне жетекшілік ететін қызметкер атқарады. Оған эксперимент нәтижелері бойынша жалпы қорытынды шешімдер шығару міндеті жүктеледі. Жетекші ғылыми қызметкер ретінде, зерттеу жетекшісі эксперимент барысында алынған деректерден хабардар бола отырып, сондай-ақ зерттеудің қорытынды есебіне енгізу үшін оларға сәйкес келетін жеке баяндамаларды қабылдаумен және зерттеумен, басқа зерттеушілермен және (немесе) жетекші зерттеушімен ынтымақтасады.

1.5. Экспериментті дұрыс жүргізу үшін зерттеу жетекшісі әкімшілік тәртіпте олардың сапаға сай келуін және кестеге сәйкес қолжетімділігін қамтамасыз ету үшін қызметкерлер, құрал-жабдық және материалдық база сияқты басшылыққа ұсынылған ресурстардың арақатынасын талап етеді және белгілейді.

1.6. Міндетті шарттарды қадағалау да зерттеу жетекшісінің міндетіне кіреді. Бұл рөлінде ол зерттеудің Стандартқа сәйкес жүзеге асырылуын қамтамасыз етуге жауап береді, оны растау үшін зерттеудің қорытынды есебіне қол қою талап етіледі.

2. Басшылықтың міндеттері

Сынақ зертханасының басшылығына зертхананың Стандартқа сәйкес қызмет атқаруын қамтамасыз ету жауапкершілігі жүктеледі, онда барлық салалардағы жұмысты тиімді ұйымдастыру және білікті және тәжірибелі қызметкерлердің жеткілікті санын, соның ішінде зерттеу жетекшілерін, ал бірнеше алаңдарда зерттеу жүргізу қажет болғанда жетекші зерттеушіні (-лерді) тағайындау қамтылады.

2.1. Зерттеу жетекшілерін тағайындау

2.1.1. Сынақ зертханасының басшылығы, егер бұл Стандарт қағидаттарының қадағалануын бақылау бағдарламаларында талап етілсе, зерттеу жетекшілерін, олардың орынбасарларын және жетекші зерттеушіні (-лерді) таңдау және тағайындау рәсімдерін айқындайтын құжатты бекітеді.

2.1.2. Зерттеуге жетекшіні, сынақ зертханасының басшылығын тағайындай отырып, аталған қызметкердің ағымдағы немесе күтілетін жұмыс жүктемесімен танысып алу керек. Сынақ зертханасының ішінде әр адамның орындайтын жұмыс көлемін бағалау үшін әрбір зерттеу жетекшісіне бекітілген эксперименттердің түрлері мен жүргізілу мерзімдері туралы ақпарат кіретін жұмыстардың негізгі кестесін пайдалануға болады. Бұл – зерттеулерді бөлу кезіндегі де пайдалы басқару құралы.

2.1.3. Зерттеу жетекшісін және (немесе) жетекші зерттеушіні ауыстыру белгіленген рәсімдерге сай жүргізіледі және құжат жүзінде ресімделеді.

2.2. Зерттеу жетекшілерін оқыту және кәсіби даярлау

2.2.1. Басшылық барлық жұмыс бағыттары бойынша зерттеу жетекшісінің оқытылуы мен кәсіби даярлануының құжатпен расталуын қамтамасыз етеді. Оқыту бағдарламасы зерттеу жетекшілерінің Стандартты толық және айқын түсінуін және сынақ зертханасының жұмыс тәртібі туралы тиісінше мағлұматтануын қамтамасыз етеді. Бұған сынақ зертханасына және белгілі бір зерттеу түріне қатысы бар басқа да нұсқаулықтар мен ұйғарымдарды білуді және іс жүзінде игеруді жатқызуға болады. Кәсіби даярлыққа құзырлы лауазымдық тұлғалар тікелей қадағалап отыратын жұмыс тәжірибесі кіреді. Бақылау кезеңдері немесе экспериментте іске қосылған әрбір бағыт аясындағы еңбек өтілі тиісті практикалық аспектілер мен ғылыми қағидаттардың пайдалы, негізге алынатын түсінігін, сондай-ақ байланыс тәсілдерін жолға қоюға көмектесуді қамтамасыз етеді. Ведомство ішіндегі және дербес семинарлар мен курстарға бару, кәсіби қоғамдарға қатысу және қолайлы әдебиетке қол жеткізу зерттеу жетекшілеріне олардың ғылыми саладағы әзірленімдер туралы ағымдағы мағлұматтануын қолдауға мүмкіндік береді. Кәсіби даму үздіксіз жүргізіледі және мерзім сайын қайта қаралып отырады. Кез келген оқыту және даярлауды құжатпен растау және жазбаларды тиісті билік органдары белгілеген уақыт бойы сақтау қажет .

2.2.2. Мұндай бағдарламалар туралы ресми есептерде практикалық оқыту бірізділігі көрініс теледі және қызметкер құзыретті болып саналатын басқармада зерттеудің түріне нақты нұсқау беріледі. Уақыт өте келе, жаңа технология, операциялар немесе нормативтік талаптар енгізілгеннен кейін қосымша даярлау немесе қайта даярлау қажет болады.

3. Зерттеу жетекшісінің міндеттері

3.1. Зерттеу жетекшісі зерттеудің ғылыми жүргізілуіне түпкілікті жауап беретін және зерттеудің Стандартқа сәйкестігін растайтын тұлға болып табылады. 3.2. Зерттеудің басталуы

3.2.1. Зерттеу жетекшісі өзінің қолын қоюмен зерттеудің басталу сәтіне дейін дайындалатын зерттеу хаттамасын, жоспарын, бағдарламасын мақұлдайды. Бұл құжатта эксперимент міндеттері мен бүкіл өту барысын, сондай-ақ оларға жету тәсілін нақты белгілеу керек. Зерттеу хаттамасына, жоспарына, бағдарламасына кез келген толықтырулар жоғарыда көрсетілуіне сәйкес бекітіледі. Көп орталықтық зерттеудің хаттамасында, жоспарында, бағдарламасында жетекші зерттеушінің және әрбір сынақ зертханасының, сондай-ақ экспериментті жүзеге асыратын сынақ алаңдарының рөлін анықтау және сипаттау керек.

3.2.2. Жетекші зерттеу хаттамасына, жоспарына, бағдарламасына қол қоя отырып, зерттеуге жауапкершілікті қолына алуы тиіс, қол қойылған күн (зерттеу басталған күн) ол аталған зерттеу үшін ресми жұмыс құжаты болады. Тиісті жағдайда зерттеу жетекшісі эксперимент хаттамасы, жоспары, бағдарламасына демеуші мен басшылықтың қол қоюына да кепілдік береді.

3.2.3. Зерттеудің басталу күнінің алдында зерттеу жетекшісі онда Стандарттың орындалуына қажетті толық ақпараттың болуын тексеру үшін СҚ жөніндегі қызметкерлерге зерттеу хаттамасына, жоспарына, бағдарламасына кіруге рұқсат беруі қажет.

3.2.4. Эксперименттің іс жүзінде басталу күніне дейін зерттеу жетекшісі экспериментке қатысатын бүкіл қызметкерлерді, соның ішінде СҚ қызметкерлерін зерттеу хаттамасы, жоспары, бағдарламасының көшірмелерімен қамтамасыз етеді

3.2.5. Зерттеу бойынша қандай да бір жұмыстар басталмас бұрын зерттеу жетекшісі басқарманың зерттеуді іске асыру үшін тиісті ресурстарды тартқанына, сондай-ақ тестілеу үшін қолайлы материалдар мен сынақ жүйелері қолда бар екеніне көз жеткізуге міндетті.

3.3. Зерттеу барысы

3.3.1. Зерттеу жетекшісіне зерттеуді кешенді басқару жауапкершілігі жүктелген. Ол түзетулерді қоса, зерттеу хаттамасында, жоспарында, бағдарламасында белгіленген барлық рәсімдердің орындалғанына және зерттеу барысында алынған барлық деректердің толық құжатталғанына кепілдік береді. Құзырлы қызметкерлерге тапсырылатын спецификалық техникалық міндеттер құжатты растауды қажет етеді.

3.3.2. Зерттеу жетекшісінің зерттеуді іске асыруға қатысуында зерттеу операцияларын және зерттеу хаттамасында, жоспарында, бағдарламасында белгіленген рәсімдердің орындалуын қамтамасыз етуге арналған ақпараттарды және олардың стандартты операциялық рәсімдермен мақұлдануын қайта қарау қамтылады. Бұған компьютердің көмегімен алынған деректерді жатқызған жөн. Мұны көріністеу үшін зерттеу есептерінде шолу тексерулердің түрлері мен жүйелілігі құжатпен бекітіледі.

3.3.3. Эксперименттің тұтастығына ықпал ететін барлық шешімдер, бәрінен бұрын, зерттеу жетекшісінің мақұлдауын қажет ететіндіктен, оның эксперимент қарқынынан хабардар болуы маңызды. Мұның зерттеуге уақытша қатыспай қалудан кейінгі маңызы зор және бұған барлық ғылыми, техникалық және жетекші қызметкерлермен, ал көп орталықтық зерттеу кезінде жетекші зерттеушімен бірге тиімді қарым-қатынасты сақтау арқылы ғана қол жеткізеді. Қажет болғанда, өзара әрекеттесу тәртібі зерттеу хаттамасынан, жоспарынан, бағдарламасынан ауытқулар туралы тез хабарлау мүмкіндігін қамтамасыз етеді, сондай-ақ туындаған мәселелердің құжатпен расталуын кепілдейді.

3.3.4. Егер деректер қағазға жазылса, зерттеу жетекшісі алынған мәліметтердің Стандартқа сәйкес толық және нақты құжатталуын және құрылуын қамқорлау керек. Компьютерлендірілген жүйеде электронды нысанда ұсынылған нәтижелерге қатысты зерттеу жетекшісінің міндеттері канцелярия жүйелеріне қатысты күйдегі сипатта қала береді. Бұдан басқа, зерттеу жетекшісі компьютерлендірілген жүйелердің көзделген қолдану саласына сәйкес және олардың экспериментте пайдалануға жарамды екеніне көз жеткізу керек.

3.4. Қорытынды есеп

3.4.1. Зерттеудің қорытынды есебі зерттеу мақсатын белгілейтін, пайдаланылған әдістер мен материалдарды сипаттайтын, алынған деректер талдауын жинақтайтын және ұсынатын, сондай-ақ жасалған қорытындыларды баяндайтын нақтыланған ғылыми құжат түрінде құрастырылады.

3.4.2. Қорытынды есептің зерттеулер мен оның нәтижелері туралы толық, сенімді және нақты түсінік беретініне көз жеткізіп барып, зерттеу жетекшісі өзіне мәліметтердің дұрыстығы үшін жауапкершілік алатынын куәландырумен, есепке қол қою және күнін көрсету керек. Стандартқа сәйкестік дәрежесін

көрсету керек. Ол СҚ баяндамасы барына және зерттеу хаттамасымен, жоспарымен, бағдарламасымен кез келген айырмашылықтардың бекітілгеніне де өзі көз жеткізу керек.

3.5. Мұрағаттар

Зерттеу аяқталғанда (штаттық аяқталуды қоса) зерттеу жетекшісіне зерттеу хаттамасын, жоспарын, бағдарламасын, қорытынды есебін, өңделмеген деректерді және байланысқан материалды уақытында мұрағаттау міндеті жүктеледі. Қорытынды баянатқа зерттелетін және референтті нысандардың барлық үлгілері, сынамалар, өңделмеген деректер, зерттеу хаттамасы, жоспары, бағдарламасы, қорытынды есебі мен басқа тиісті құжаттаманың сақталатынын куәландыратын өтінішті қосу керек. Мәліметтер мұрағаттарға тапсырылған соң оған басшылық жауап береді.

3.6. Қосалқы мердігерлік шарт жасасу

Егер зерттеудің барлық бөлімдері қосалқы мердігерлікке берілсе, зерттеу жетекшісі (және СҚ қызметкері) осы зертхананың Стандартқа сәйкестік дәрежесі туралы хабардар болады. Шартпен байланысты ұйым Стандарт талаптарына жауап бергенде зерттеу жетекшісі қорытынды есепте осыны көрсетуі керек.

4. Зерттеу хаттамасына, жоспарына, бағдарламасына өзгерістер енгізу және одан ауытқулар

4.1. Зерттеу хаттамасына, жоспарына, бағдарламасына өзгерістер (түзетулер) енгізу

Зерттеудің басталу күнінен кейін және оқиғаның басталуына дейін зерттеу дизайнының алдын ала көзделген өзгеруін растау үшін зерттеу хаттамасына, жоспарына, бағдарламасына енгізілетін түзетулерді рәсімдеу керек. Елеулі шараларды, толықтыру енгізуді талап ететін зерттеу барысында күтпеген оқиғаның нәтижесінде де болуы мүмкін. Өзгеріс себебін куәландыратын толықтыруларды зерттеу жетекшісі бірізді нөмірлейді, күнін көрсетеді, қол қояды және зерттеудің бастапқы хаттамасын, жоспарын, бағдарламасын алушылардың барлығына жолдайды.

4.2. Зерттеудегі ауытқулар

Түзету зерттеу хаттамасында, жоспарында, бағдарламасында жоспарланған өзгерту түрінде болғанда ауытқу экспериментті жүзеге асыру кезінде орын алған көзделмеген өзгеріс болып табылады. Зерттеу жөніндегі құжаттамада зерттеу туралы мәліметтерді, соның ішінде оның хаттамасымен, жоспарымен, бағдарламасымен айырмашылығын бекіту керек. Осы жазбаларды экспериментке қатысқан басқа қызметкерлер бастамашылыққа алуы мүмкін, ондай жағдайда барлық жазбаларды зерттеу жетекшісі және (немесе) жетекші зерттеуші уақытында мақұлдап, сипаттап, негіздейді және күнін көрсетеді, сондай-ақ өңделмеген зерттеу деректерімен бірге сақталады. Зерттеу жетекшісі кез келген қабылданатын түзету әрекеттерін бекітуге міндетті. Ол кез келген осы тектес ақпараттың зерттеуге әсерін анықтау және қорытынды есепте осы ауытқулар туралы хабарлау (және қажет болғанда талқылау) үшін басқа ғылыми қызметкерлермен кеңесудің мақсатқа сай болуын қарастыру керек.

5. Зерттеу жетекшісіне қойылатын біліктілік талаптары

Зерттеу жетекшісіне қойылатын біліктілік талаптары әрбір нақты зерттеу үшін міндетті шарттармен анықталады. Сынақ зертханасының басшылығының міндетіне осы критерийлерді белгілеу кіреді. Оның үстіне, сынақ зертханасының басшылығы Стандартқа сәйкес эксперименттер жүргізуге кепілдік беру үшін зерттеу жетекшісін таңдауға, бақылауға және қолдауға жауап береді. Зерттеу жетекшісінің лауазымына тән сынақ зертханасының басшылығымен белгіленген біліктілікке қойылатын ең төменгі талаптар кадр есебінің жеке құжаттарында көрсетіледі. Күрделі техникалық дайындыққа (түзілуіне) қосымша ретінде зерттеу жетекшісінің үйлестіру рөлі аталған тұлғаның күшті жақтары коммуникация саласындағы біліктері, мәселелерді шешуі мен басқаруы болуын талап етеді.

6. Зерттеумен өзара әрекеттесуі

6.1. Зерттеу жетекшісіне зерттеуді басқаруға жалпы жауапкершілік жүктеледі. "Жалпы зерттеу жүргізуге жауапкершілік және қорытынды есеп" анықтамасын зерттеу жетекшісі нақты эксперименттік жұмыстан географиялық тұрғыдан қашықта болатын зерттеулер үшін кең мағынада тұжырымдауға болады. Бірнеше басқару деңгейлері, зерттеу қызметкерлері және сапаны қамтамасыз ету қызметінің мамандары болғанда өкілеттіктер мен коммуникациялық байланыстардың, сондай-ақ зерттеу жетекшісі Стандарт бойынша өз міндеттерін тиімді орындай алуы үшін оларға жүктелетін міндеттердің нақты шектеулерінің болуы өте маңызды. Бұл жазбаша түрде рәсімделеді. Бірнеше сынақ алаңдарында жүргізілетін зерттеулер болғанда сынақ зертханасының басшылығы зерттеу жетекшісі, жетекші зерттеушісі, сапаны қамтамасыз ету бағдарламасы (-лары) және зерттеу қызметкерлері арасында нақты коммуникациялық байланыстармен қамтамасыз етеді.

6.2. Жауапкершілік жетекші зерттеушіге жүктелген зерттеулерде зерттеу жетекшісі тиісті зерттеу сатысын зерттеу жоспарына, тиісті СОР және Стандартқа сәйкес жүргізілетінін кепілдеу үшін сол қызметкерлерге сүйенетін болады. Жетекші зерттеуші зерттеу жоспарында көрсетілген нысандарға ықпал ететін оқиғалар туындағанда зерттеу хаттамасы, жоспары, бағдарламасында анықталған міндеттерге кері әсерін тигізетін оқиғалар жағдайында зерттеу жетекшісімен хабарласады. Бүкіл ақпарат алмасу құжатпен расталады.

6.3. Эксперименттің барлық сатыларында зерттеу жетекшісі мен СҚ арасында міндетті түрде өзара әрекеттесу жүзеге асырылады.

6.4. Осындай өзара әрекеттесуде қамтылады:

6.4.1. Сапаны қамтамасыз ету қызметін, мысалы, зерттеу хаттамасын, жоспарын, бағдарламасын уақытында қарауға, жаңа және қайта қаралған СОР қарастыруға, зерттеу жүргізудің басында сапаны қамтамасыз ету қызметі маманын мәжілістерге қатысуға және Стандартқа қатысты болуы мүмкін мәселелерді шешуге белсенді жұмылдыру.

6.4.2. Түзету әрекеттерінің көрсетілуімен, инспекция мен аудит туралы есептерге жедел жауап және инспекция, аудит барысында алынған деректерге (нәтижелерге) жауаптарды беруге атсалысу мақсатында , қажет болғанда, сапаны қамтамасыз ету қызметінің мамандарымен, ғылыми және техникалық қызметкерлермен байланыс орнату.

7. Зерттеу жетекшісін ауыстыру

7.1. Зерттеу жетекшісі Стандартқа сәйкес зерттеудің жалпы барысына, жауап кершілік жүктеледі. Зерттеу жетекшісі зерттеудің әр сатысының аталған қағидаттарға толық сәйкес екеніне, зерттеу хаттамасы, жоспары, бағдарламасының нақты қадағалануына, сондай-ақ барлық бақылаулардың толық құжатталғанына көз жеткізген жөн. Теориялық тұрғыдан, жауапкершілік зерттеу жетекшісінің зерттеу жүргізуге тұрақты қатысқан кезде ғана толық атқарылады. Бұл іс жүзінде үнемі жүзеге аса бермейді, себебі оның жұмыста болмайтын кезеңдері орын алуы мүмкін, ондай кезде оны алмастыру қажеттілігі туындайды. Зерттеу жетекшісін ауыстырылатын жағдайлар Стандартта айқындалмағандықтан, олар сынақ зертханасы орындайтын СОР деңгейінде қарастырылады. Аталған СОР зерттеу жетекшісін алмастыруға қажетті рәсімдерге және құжаттамаға қатысты болады.

7.2. Алмастыру немесе жауапкершілікті уақытша тапсыру туралы шешімді сынақ зертханасының басшылығы қабылдайды. Осындай шешімдердің бәрі жазбаша түрде құжаттау керек. Алмастыру нұсқалары қарастырылатын екі шарт бар: олардың екеуінің де ұзақ мерзімдік зерттеулер үшін ғана маңызы бар, себебі қысқа мерзімдік зерттеу бойы зерттеу жетекшісі тұрақты қатысатынын болжауға болады. Негізгі қызметкерлердің бірі болып табылатын зерттеу жетекшісін алмастыру қажеттілігі оның жұмыс мерзімі аяқталған жағдайда анық болады. Бұл жағдайда зерттеу жетекшісін алмастыруға келген жауапты тұлға тараптарының бірі (сапаны қамтамасыз ету қызметі мамандарының атсалысуымен) қысқа мерзімде бүгінгі күні жүргізілген зерттеулердің Стандарт қағидаттарына сәйкестігіне көз жеткізуі керек. Зерттеу жетекшісін алмастыру рәсімі мен себептері құжатты ресімделеді және сынақ зертханасының басшылығымен расталады. Сонымен қатар, кемшіліктер немесе ауытқулар анықталған жағдайда аралық қарастыру нәтижелерінің Стандарт қағидаларына сәйкестігін құжаттау ұсынылады.

7.3. Зерттеу жетекшісінің уақытша болмауына әкелетін жағдайлардың екінші қатарына мерекелер, ғылыми мәжілістер, сырқаттану немесе жазатайым жағдай жатады. Егер мәселелер туындағанда немесе күтпеген жағдайлар орын алғанда онымен хабарласу мүмкін болса, қысқа мерзімге жұмыста болмауы зерттеу жетекшісін шартты түрде алмастыруды талап етпейді. Егер зерттеу жетекшісінің болмаған кезеңде зерттеудің маңызды сатыларын жүргізу күтілетін болса, олар барынша қолайлы мерзімге ауыстыруға (қажет болған жағдайда, зерттеу жоспарына өзгерістер енгізілуімен) болады немесе зерттеу жетекшісін алмастыру зерттеу жетекшісін алмастыру ретінде қызметкерді шартты түрде ауыстыру немесе аталған белгілі бір зерттеу сатысын орындау үшін білікті қызметкерге міндеттерді уақытша жүктеу жолымен қарастырылады. Егер зерттеу жетекшісінің болмауы ұзаққа созылып кетсе, онда міндеттерді тапсырудан гөрі алмастыруға ден қойылады.

7.4. Қайта оралған зерттеу жетекшісі оны өзі жоқ кезде алмастырудың болған-болмағанына қарамастан, қысқа мерзімдерде осы Стандарттан ауытқулардың орын алған-алмағанын анықтайды. Зерттеу жетекшісі болмағанда туындаған Стандарттан ауытқуларды жұмысына оралған зерттеу жетекшісі құжаттайды.

8. Зерттеу жетекшісінің құқықтық мәртебесі

Қорытынды есепке енгізілген және заңды күші бар зерттеу жетекшісінің қолы зерттеудің Стандартқа сәйкес орындалуына және қорытынды есепте бастапқы деректердің сенімді берілуіне қатысты зерттеу жетекшісінің жауапкершілігін растайды.

Сонымен қатар, зерттеу жетекшісінің заңды жауапкершілігін Стандарт емес, заңнама мен сот ісі белгілейтінін ескеру керек.

Тиісті зертханалық
практика стандартына (GLP)
4 қосымша

Стандартты қолданудағы демеушінің рөлі және міндеттері

1. Жалпы ережелер

1.1. Зерттеу демеушісінің тікелей міндеттерінен тыс, қосымша міндеттері де бар. Бұл демеушінің бір немесе бірнеше зерттеулерді бастайтын және зерттеу нәтижелерін уәкілетті органдарға тікелей ұсынатын тарап болып табылу дерегімен шартталған. Сондықтан демеуші адам денсаулығы мен қоршаған ортаның қауіпсіздігіне жүргізілген барлық клиникаға дейінгі (клиникалық емес) зерттеулердің Стандарт қағидаларына сәйкестігін растауға белсенді түрде қатысады. Демеушілер осындай зерттеулерді жүргізуге жалданған сынақ зертханаларын растауға ғана сүйенбейді.

1.2. Демеуші:

1.2.1. адам денсаулығы мен қоршаған ортаның қауіпсіздігіне клиникаға дейінгі (клиникалық емес) зерттеулер жүргізу кезінде қаржыландыруды және басқа да көмек көрсетуді бастайтын және қамтамасыз ететін тұлға (жеке тұлға, компания, корпорация, қауымдастық, ғылыми немесе академиялық мекеме, мемлекеттік орган немесе оның құрылымдық бөлімшесі, сондай-ақ заңды негізде құрылған кез келген басқа орган);

1.2.2. адам денсаулығы мен қоршаған ортаның қауіпсіздігіне жүргізілген клиникаға дейінгі (клиникалық емес) зерттеулер нәтижелерін уәкілетті органға өнімді тіркеу үшін немесе Стандартты қадағалау талап етілетін басқа мақсаттарда ұсынатын тұлға.

2. Демеушінің міндеттері

2.1. Демеуші Стандарт қағидаларының, атап айтқанда, сынақ зертханасының басшылығына және зерттеу жетекшісіне, жетекші зерттеушіге қатысы бар талаптары туралы білу керек.

2.2. Егер зерттеудің қандай да бір бөлімдерін демеуші қосалқы мердігерге орындауға беретін болса, демеуші бастапқы деректердің дұрыстығын және есепті қоса, зерттеуге жауапкершіліктің тұтастай зерттеу жетекшісіне жүктелетінін біледі.

2.3. Адам денсаулығы мен қоршаған орта қауіпсіздігінің клиникаға дейінгі (клиникалық емес) зерттеулеріне тапсырыс берілгенде демеуші сынақ зертханасының Стандартқа сәйкес белгілі бір зерттеу түрін жүргізуге қолайлы екеніне сенімді болу керек. Демеуші сынақ зертханасынан зерттеудің Стандартқа сай жүргізілуін талап етеді.

2.4. Сынақ зертханасының зерттеуді Стандартқа сай жүргізу қабілетін бағалаудың түрлі тәсілдері бар. Техникалық құралдардың, жабдықтардың, СОР және қызметкерлердің Стандартқа сәйкес келетініне көз жеткізу үшін зерттеу жүргізуге дейін, сондай-ақ зерттеу барысында сынақ зертханасының жұмысын, мысалы, құрылымын, зерттеу ұзақтығы мен күрделілігін меңгеру мақсатқа сай келеді. Егер сынақ зертханасы Стандарттың қадағалануын бақылау бағдарламасына қатысатын болса, сынақ зертханасының Стандартқа сәйкестік мәртебесін анықтау үшін жұмысқа уәкілетті органды тартуға болады.

2.5. Егер уәкілетті органға бір пакетте бірнеше зерттеулер берілсе, өзгермеген қорытынды есептердің бүкіл пакетінің дұрыстығына демеуші жауап береді. Демеушінің оның өкілдері мен зерттеу жүргізуге қатысатын барлық тараптармен, мысалы, зерттеу жетекшісімен, сапаны қамтамасыз ету бөлімімен және сынақ зертханасының басшылығымен тиісті байланыс орнатуы қажет.

2.6. Уәкілетті орган зерттеу деректерінің дұрыстығы үшін жауапкершілікпен байланысты құқықтық ерекшеліктеріне қарай демеушілердің зерттеу хаттамасы, жоспары, бағдарламасын бекітуді талап етуге құқылы.

2.7. Егер сынақ зертханасының мұрағаты оның қызметінің тоқтатылуына байланысты демеушінің мұрағатына тапсырылса, онда ол зерттеу хаттамалары, жоспарлары, бағдарламаларының, бастапқы деректердің, үлгілердің, сыналатын және стандартты үлгілер сынамалары мен қорытынды есептердің Стандартқа сай тиісті сақталу және шығарылу мүмкіндігін қамтамасыз етеді.

2.8. Демеуші зерттелетін заттың (дәрілік заттың) адам денсаулығына немесе қоршаған ортаға тигізетін белгілі әлеуетті қатерлері, сондай-ақ сынақ зертханасының қызметкерлері қолдануы тиіс қорғау шаралары туралы сынақ зертханасына хабарлайды.

3. Зерттелетін зат (дәрілік зат) қасиеттерінің сипаттамасы

3.1. Стандарт зерттелетін заттың (дәрілік заттың) қасиеттерін сипаттауға қойылатын талаптарды қамтиды . Зерттелетін заттың (дәрілік заттың) атауы мен оның қасиеттерін нақты көрсету қажет. Зерттелетін зат (дәрілік зат) қасиеттерін анықтауды келісім-шарт бойынша жұмыс істейтін сынақ зертханасы немесе демеуші орындайды. Егер қасиеттерін демеушінің анықтауы қажет болса, бұл дерек қорытынды есепте көрсетіледі. Демеуші қасиеттерін Стандартқа сәйкес емес анықтау нәтижесінің зерттеу ауытқуларына әкелетінін ұмытпау керек.

3.2. Егер зерттелетін зат (дәрілік зат) қасиеттері туралы ақпаратты келісім-шарт бойынша жұмыс істейтін сынақ зертханасының демеушісі бермесе, бұл дерек те қорытынды есепте көрсетіледі.

4. Уәкілетті органға деректерді беру

Зерттеудің ғылыми дұрыстығы үшін жауапкершілік демеушіге емес, зерттеу жетекшісіне жүктеледі, оның міндетіне зерттеу нәтижелеріне қарай шешім қабылдау, зерттелетін затты (дәрілік затты) уәкілетті органға тіркеуге беру немесе бермеу болып табылады.

Тиісті зертханалық
практика стандартына (GLP)
5 қосымша

1.	**Дәрілік заттардың клиникаға дейінгі (клиникалық емес) зерттеулерін жүргізу тәртібі**
	Дәрілік заттардың клиникаға дейінгі (клиникалық емес) зерттеулерінің мақсаты адам организмінен тыс дәрілік заттардың қауіпсіздігі, сапасы мен тиімділігін бағалары мен дәлелдерін ғылыми әдістермен алу болып табылады. Дәрілік заттар қауіпсіздігінің клиникаға дейінгі (клиникалық емес) зерттеуі Стандарт талаптарын қадағалаумен жүргізіледі, алынған деректердің сапасы мен жаңғыртылуын қамтамасыз етеді. Дәрілік заттарды клиникаға дейінгі (клиникалық емес) зерттеу мына бағыттар бойынша жүргізіледі: а) дәрілік заттың фармакологиясын зерттеу (бастапқы және екінші фармакодинамика және қауіпсіздік фармакологиясы, дәрілік өзара әрекеттесу фармакологиясы); б) дәрілік заттың фармакокинетикасын зерттеу (сіңірілуі, таралуы, метаболизмі, шығарылуы, фармакокинетикалық дәрілік өзара әрекеттесуі, басқа да фармакокинетика зерттеулері); в) токсикологиялық зерттеулер (дәрілік затты бір рет және екінші қайта енгізулер кезіндегі уыттылығы, геноуыттылығы, канцерогенділігі, репродуктивтік уыттылығы, эмбриоуыттылығы, жергілікті көтерімділік, басқа да уыттылық зерттеулері). Дәрілік заттың клиникаға дейінгі (клиникалық емес) зерттеуін жүргізуге және ұйымдастыруға дәрілік заттарды әзірлеушілер ғылыми-зерттеу ұйымдарын, жоғары білімді білім беру ұйымдарын, қажетті материалдық-техникалық базасы және тиісті зерттеу саласындағы білікті мамандары бар басқа да ұйымдарды тарта алады. Дәрілік заттардың клиникаға дейінгі (клиникалық емес) зерттеулерін жүргізудің қажетті көлемі мен әдістемесі дәрілік заттың қасиеттерімен және оның өндірілу тәсілімен анықталады. Дәрілік заттардың қауіпсіздігін бағалауға қойылатын негізгі талаптар Жалпы уыттылық әсерін зерттеу. 1. Жалпы уыттылық әсерін бағалау мыналарға міндетті болып табылады: а) субстанция үшін де, әрі жаңа түпнұсқалық заттардың дайын дәрілік түрлері үшін де; б) егер оның құрамында жаңа белсенді ингредиенттер немесе медицина тәжірибесінде қолдануға рұқсат етілмеген қосымша заттар болса, жаңа дәрілік түр; в) белгілі дәрілік заттардың оны өндіру технологиясы өзгерген кездегі дәрілік түрі; г) енгізудің жаңа жолы үшін ұсынылатын белгілі дәрілік заттардың дәрілік түрі; д) егер компоненттерінің фармакокинетикалық параметрлерінің өзгеруі анықталса, рұқсат етілген дәрілік заттардың жаңа біріктірілімдері.

2. Барлық жаңа дәрілік заттар кемiргіштерде (рандомбредті немесе желілес) және кемiргіш еместерде зерттеледі. Токсикологиялық эксперимент ұзақтығы оның клиникалық қолданылу ұзақтығымен анықталады (кестеге сәйкес).

Дәріні адамда қолдану ұзақтығы	Дәріні жануарларға енгізу ұзақтығы	
	Жеделге жуық уыттану	Созылмалы уыттану
Бір рет	5-7 күн	28 күн
2-6 күн	14 күн	90 күн
7-14 күн	28 күн	2 ай
15-30 күн	28 күн	4 ай
1-6 ай және одан көп	90 күн	6-12 ай

3. Кемiргіштерге жүргізілген зерттеулер:

Жедел уыттануды зерттеу:

а) жануарлар: жыныстық жетілген, екі жыныстан екі түр (тышқандар, егеуқұйрықтар);

б) топтағы жануарлар саны 5 жануардан кем емес;

в) енгізу жолы: ішуге арналған және парентеральді, клиникалық қолдануға ұсынылғанын қоса;

г) дозалар: DL50 есептеуге жеткілікті 4-5 доза; егер заттың уыттылығы аз болса, жедел уыттануын зерттеуде техникалық мүмкіндіктерін ескерумен ең жоғары мүмкін болатын дозасын енгізген жөн;

д) жедел уыттану зерттеуінде жануарлардың 5 тобы пайдаланылады;

е) өлімге ұшырататын DL50 орташа дозасы пробит-талдау әдісімен есептеледі;

ж) енгізу жиілігі: бір рет;

з) қадағалау кезеңі: 14 күн;

и) эксперименттік бағдарлама: жалпы жағдайды күнделікті қадағалау, бақылау кезеңі ішінде жануарларды 3 рет өлшеу, өлген және эксперимент соңында барлық тірі қалған жануарларды сою, макроскопиялық сипаттама, ағзалардың салыстармалы салмағын анықтау және айқын макроскопиялық өзгерістері бар ағзалардың гистологиялық құрылымын зерттеу.

4. Жеделге жуық (субсозылмалы) уыттану

а) жануарлар: ересек жануардың екі жынысынан бір түрі;

б) топтағы жануарлар саны екі жыныстың 10 тұқымынан кем емес;

в) енгізу жолы: клиникалық қолдануға ұсынылғаны.

3.2.1. Дозалар: үш дозасы ұрғашы және еркек жануарлардың бақылау топтарын міндетті түрде қалыптастырумен; зерттелетін дозалардың азы – емдік, ең жоғарысы жануарлардың уыттануы мен ішінара өлуін туындатады, орташасы солардың арасында таңдалады;

3.2.2. Эксперименттік бағдарлама: жалпы жағдайын күнделікті тіркеп отыру, аптасына 1 рет өлшеу, әрбір жануардың немесе топтың қоректенуі, кем дегенде, эксперимент бойына аптасына 1 рет. Препаратты енгізуге дейін және эксперимент барысында гематологиялық, биохимиялық, офтальмологиялық, физиологиялық зерттеулер жүргізіледі, несеп талдауы, ал қажет болса, қосымша зерттеулер жасалады.

Эксперимент барысында өлген және өлім халіндегі жануарлар сойылуы, макроскопиялық сипатталуы тиіс, ағзалары өлшенеді және гистологиялық зерттеу жасалады. Тәжірибенің соңында әр топтағы тірі қалған барлық жануарлар сойылады, макроскопиялық сипатталады, ағзалары өлшенеді.

Эксперимент аяқталғанда және өлген жануарларда гематологиялық және биохимиялық зерттеулер жүргізіледі. Гистологиялық зерттеу барлық бақылаудағы жануарларға және препараттың ең үлкен зерттелген дозасының әсеріне ұшырағандарына да жасалады. Қалған топтар жануарларының ағзалары мен тіндеріне ең жоғары дозаның әсер етуін зерттеу қорытындылары бойынша және ағзалардың макроскопиялық өзгерістері негізінде гистологиялық зерттеу жасалады.

3.3. Созылмалы уыттануды зерттеу.

Жануарлар: сау ересек жануарлардың екі жынысынан бір түр;

Әр топтағы жануарлар саны екі жыныстың кемінде 20 тұқымын құрайды;

3.3.1. Енгізу жолы: мүмкіндігінше клиникалық қолдану үшін ұсынылуына сәйкес келеді.

3.3.2. Дозалары: дәрілік зат жануарлардың бақылау тобынан түйсікпен бөліп алумен үш дозада зерттеледі;

Егер затты енгізу еріткіштерді немесе қандай да бір қоспаларды талап ететін болса, онда интактілі бақылаумен қатар тиісті ерітіндіні алатын бақылау қажет. Созылмалы экспериментте зерттелетін дозаларды таңдау фармакологиялық зерттеулер, жедел және жеделге жуық уыттану нәтижелеріне негізделеді. Зерттелетін дозалардың ең азы – экспериментте пайдаланылатын жануар түріне арналған тиімді дозасы. Ең жоғары доза тәжірибеге алынған жануарлардың өлімін емес, уыттану көріністерін туындатады. Орташа доза олардың арасындағы аралық қалыпта болады.

3.3.3. Енгізу ұзақтығы: аптасына 7 рет жиілікпен 6-дан 12 айға дейін.

3.3.4. Эксперименттік бағдарлама: барлық жануарлардың жалпы жағдайы күнделікті тіркеледі; өлшеу эксперименттің алғашқы 3 айында аптасына 1 рет, артынан айына 1 рет жүргізіледі; әр жануардың немесе топтың қоректенуі айына 1 рет өлшенеді; әр топтың жануарларына қатысты препаратты енгізу барысында әр 6 ай сайын несеп талдауын жасау, офтальмологиялық, гематологиялық, биохимиялық және физиологиялық зерттеулер қажет.

Интегральді тестілер: тіршілік қабілеті, дене салмағының артуы, қоректену, жалпы мінез-құлық, қарап тексеру, саусақпен басып тексеру, ректальді температурасы.

Гематологиялық зерттеулер: гематокрит, гемоглобин, эритроциттер саны, түстік көрсеткіш, эритроциттердің шөгу жылдамдығы, эритроциттердің орташа көлемі, лейкоциттер саны, лейкограмма, тромбоциттер, ретикулоциттер, миелограмма, коагулограмма.

Қан сарысуының биохимиялық зерттеулері: аспартатрансаминаза, аланинтрансаминаза, лактатдегидрогеназа, билирубин, глюкоза, натрий иондары, калий, жалпы ақуыз, мочевина, креатинин, сілтілік фосфатаза, жалпы липидтер, жалпы холестерин.

Несепті зерттеу: өздігінен диурез, несептік pH, ақуыз, билирубин, қант, кетонды денелер, уробилиноген, мочевина, натрий, калий иондары, несеп шөгіндісін талдау

Жүктемелік сынамалар: бромсульфалеин сынамасы, "гексеналды ұйқының" ұзақтығы, фенолды қызыл экскрециясы бойынша бүйректің секреторлық функциясын бағалау.

Физиологиялық зерттеулер: "ашық" өріс тестісі, өздігінен қозғалыс белсенділігі, зерттеу рефлексі, белсенді және баяу қашқақтау рефлексі, шек астындағы импульстер қосындысы, электрокардиография, қан қысымын өлшеу.

Патоморфологиялық зерттеулер. Жануарлардың мына ағзалары мен тіндері гистологиялық зерттеуге жатады: тері, сүт бездері, лимфа түйіндері, жақсүйек асты бездері, төс, сан, сүйек кемігі, тимус, трахея, өкпе, жүрек*, қалқанша без, қалқанша маңы безі, тіл, өңеш, асқазан, 12 елі ішек, жіңішке ішек, тоқ ішек, бауыр*, ұйқы безі, көкбауыр*, бүйрек*, бүйрек үсті бездері*, қуық, ұрық көпіршіктері, простата*, аталық бездер*, аналық бездер*, жатыр, қынап, ми*, гипофиз*, жұлын, көз алмасы және макроскопиялық өзгерістері бар басқа да ағзалар мен тіндер. Бұл орайда жұлдызшамен белгіленген ағзалар өлшенеді.

Өлген және өлім халіндегі жануарлар сойылады, макроскопиялық сипатталады, ағзалары өлшенеді және гистологиялық зерттеу жасалады.

Препарат енгізуді тоқтатудан кейін жануарлардың бір бөлігін, егер функционалдық өзгерістер анықталғанда, қалыпқа келтіру кезеңін зерттеуге қалдырады; тірі қалған басқа жануарлар сойылады, макроскопиялық сипатталады, ағзалары өлшенеді.

Гистологиялық зерттеу бақылау тобының және препараттың ең жоғары дозасының әсеріне ұшырайтын топтың жануарларына жасалады; басқа топтар жануарларының ағзаларына, қажеттілігіне қарай, ағзалардан макроскопиялық өзгерістер табылғанда, нысана-мүшелер анықталғанда гистологиялық зерттеу жасалады; қажетті гематологиялық және биохимиялық зерттеулер сойыс кезінде барлық топтарда жүргізіледі.

4. Кеміргіш еместерді зерттеу (бигль-иттер, маймылдар).

4.1. Жедел уыттану

4.1.1. Жануарлар: жануарлардың бір түрі;

4.1.2. Топтағы жануарлар саны 2 жануардан кем емес;

4.1.3. Енгізу жолы: клиникалық қолдануға ұсынылғаны;

4.1.4. Дозалары: өлімге соқтыратын бағдарлы дозасын анықтауға арналған екі доза;

4.1.5. Енгізу жиілігі: бір рет;

4.1.6. Қадағалау ұзақтығы: 14 күн;

4.1.7. Эксперименттік бағдарлама: жалпы жағдайын күнделікті бақылау, қадағалау кезеңінде кем дегенде 3 рет өлшеу, қажеттілігіне қарай зертханалық зерттеулер, бақылау кезеңінің соңында немесе өлгеннен кейін

әр топтың барлық жануарлары сойылады, макроскопиялық сипатталады, ағзалары өлшенеді, қажеттілігіне қарай гистологиялық зерттеу жасалады.

4.2. Жеделге жуық уыттану

4.2.1. Жануарлар: екі жыныстың 1 түрі;

4.2.2. Жануарлар саны: әр жыныс тобында 3-тен кем емес;

4.2.3. Енгізу жолы: клиникалық қолдануға ұсынылғанына сәйкес;

4.2.4. Дозалары: дәрілік заттың үш дозасына екі жыныс жануарларында зерттеу жасалады;

4.2.5. Бақылау тобы: интактілі топты міндетті түрде қалыптастыру; субстанция енгізуге ерітінділерді, қоспалар немесе капсулаларды пайдаланғанда жоғарыда аталған компонент енгізілетін қосымша бақылау тобы қажет;

4.2.6. Енгізу мерзімі: апта ішінде күнделікті енгізгенде 28 немесе 90 күн;

4.2.7. Эксперименттік бағдарлама: жалпы жағдайды күнделікті қадағалау; аптасына 1 рет өлшеу және қоректенуін бақылау; гематологиялық, биохимиялық, офтальмологиялық, физиологиялық зерттеулер, қажеттілігіне қарай, әр топтағы барлық жануарларға жүргізіледі.

Өлген жануарлар сойылады, макроскопиялық тексеруден өтеді, ағзалары өлшенеді және гистологиялық тұрғыда зерттеледі. Гематологиялық және биохимиялық зерттеулер өлім халіндегі жануарларда кейіннен оларды сою, макроскопиялық зерттеу, ағзаларын өлшеу және гистологиялық зерттеумен жүргізіледі;

Эксперимент соңында барлық тірі қалған жануарларда гематологиялық, биохимиялық, офтальмологиялық зерттеулер, несеп талдауы, ал қажет болғанда, басқа да зертханалық зерттеулер жүргізіледі. Эксперимент аутопсия, макроскопиялық тексеру, ағзалар мен тіндерді өлшеу, гистологиялық зерттеумен аяқталады.

4.3.Созылмалы уыттану

4.3.1. Жануарлар: екі жыныстың бір түрі;

4.3.2. Жануарлар саны: екі жыныстың 4 жануарынан кем емес;

4.3.3. Енгізу жолы: клиникалық қолдануға ұсынылғаны;

4.3.4. Дозалары: екі жыныс жануарларына арналған үш доза және бақылау;

4.3.5. Бақылау тобы: интактілі бақылау және, егер ол экспериментте пайдаланылса, тиісті ерітіндіні енгізумен бақылау;

4.3.6. Енгізу ұзақтығы: препаратты аптасына 7 күн енгізгенде 6 ай немесе 1 жыл;

4.3.7. Эксперименттік бағдарлама: күнделікті тексеру; өлшеу және қоректенуін анықтау алғашқы 3 айда аптасына 1 рет, ал артынан әр ай сайын 1 рет; әр топтың барлық жануарларына гематологиялық, биохимиялық, офтальмологиялық, физиологиялық зерттеулер, несеп талдауы және, қажет болса, басқа да зертханалық зерттеулер жүргізіледі.

Эксперимент барысында өлген жануарлар сойылады, макроскопиялық сипатталады, ағзалары өлшенеді және гистологиялық зерттеу жасалады.

Эксперимент соңында барлық тірі қалған жануарларда гематологиялық, биохимиялық, офтальмологиялық зерттеулер, несеп талдауы және қажеттілігіне қарай басқа да зертханалық зерттеулер жүргізіледі; жануарлар сойылады, макроскопиялық тексеріледі, ағзалары өлшенеді және гистологиялық зерттеу жасалады.

5. Фармакологиялық заттар уыттылық әсерінің зияндығы мен қауіптілігін бағалаудың негізгі критерийлері:

5.1. Маусымдық нормалар шегінен шығатын функционалдық көрсеткіштерінің статистикалық сенімді өзгерістері;

5.2. Функционалдық жүктемелер кезінде айқындалатын жасырын функционалдық бұзылулар;

5.3. Анықталған функционалдық және құрылымдық өзгерістердің дозаға тәуелділігі;

5.4. Зерттелетін заттардың әсер етуін тоқтату кезінде сақталатын анықталған өзгерістердің тұрақтылығы;

5.5. Ағзалар мен тіндердегі функционалдық және құрылымдық бұзылулардың өзара байланысы;

5.6. Емдік әсерінің аз ауқымы және препараттың шын мәнінде артық дозалану мүмкіндігі.

Иммундық уыттылығын және аллергенділігін зерттеу

1. Міндетті түрде тестіден өткізіледі:

а) субстанциялар және барлық дәрілік түрлер;

б) құрамында қолдануға медициналық тәжірибеде рұқсат етілмеген қосымша заттары бар және белсенділіктің осы түрі тұрғысынан бұрын зерттелмеген жаңа дәрілік түрлер, осы орайда бұл заттардың әрқайсысы бөлек зерттеледі;

в) бірнеше фармакологиялық заттың бір дәрілік түрде бекітілген біріктірілімдері – біріктірілімнің өзін және әр ингредиентін бөлек зерттеумен;

г) дәрілік түрінің құрамы жаңа, оны дайындау технологиясы немесе қосымша заттар құрамы өзгертілген дәрілік заттар – тек қана дайын дәрілік түрінің зерттелуімен.

2. Иммундық уыттылығы мен аллергенділігін тестілеу мынадай көрсеткіштері бар дәрілік заттар үшін міндетті емес:

а) ересектердегі қатерлі жаңа түзілімдерді емдеу үшін;

б) өмірге тікелей қатер төндіретін ауруларды емдеу үшін;

в) иммундық жүйеге ықпалы толық зерттелген жаңа иммуномодуляциялаушы дәрілер;

г) in vitro диагностикумдары.

3. Алдын ала зерттеу. Ксенобиотик үшін ең сезімтал нысананы анықтау және ең төмен әсер ететін дозаны белгілеу мақсатында жүргізіледі. Ең оңтайлысы дозалардың 2 деңгейін сынау болып табылады. Ең төменгі дозасы – клиникалық сынақтарға ұсынылуына жақын емдік доза (1TD), ең жоғарғысы – клиникалық сынақтарға ұсынылуынан біршама жоғары (10TD), бірақ дәрілік заттың емдік әсер ету ауқымының аралығынан шықпайтын дозасы.

Егер заттың іс жүзіндегі емдік дозасы белгісіз жағдайда, жануарларды сенсибилизациялау үшін тиісті енгізу тәсілінде DL50 (DL50 1/10; 1/100; 1/1000) мәнінен біршама аз бірізділіктегі дозаларды пайдалануға болады.

Жануарлар. Зерттеу екі жыныстың да желілес жануарларында жүргізіледі. Жануарларды таңдағанда гендік бақылау ерекшеліктерін есепке алу керек. Жауап беруі жоғары және төмен желілерде ксенобиотиктердің ықпал етуімен иммуногенездің әртүрлі модуляциясы байқалатындықтан, экспериментке жануарлардың екі оппозициялық түрін қосу керек. Зерттеуді 6-8 апталық жастағы жануарларға жүргізген дұрыс.

Иммунологиялық экспериментте, әдетте, желілес жануарлар пайдаланылады:

Тышқандар:

С57Б1/И-2В/ - қой эритроциттеріне (ҚЭ) реакция беруі төмен;

СВА/Н-2К/; BALB/c/H-2d/ - ҚЭ реакция беруі жоғары;

СВА; DBA/2J/H-2d/; BALB/c - табиғи киллерлердің (ТК) цитоуыттылық белсенділігі жоғары;

A/S және /H-2d/; AKP/J/H-2K - ТК цитоуыттылық белсенділігі әлсіз;

/СВАхС57BL/F| - қожайынға қарсы трансплантат реакциясында пайдаланылады;

BALB/c; C57BL; C3H/He/H-2к – құрамындағы комплемент деңгейі жоғары;

Рандомбредті егеуқұйрықтар ОИ – IgE өндірушілер;

Hardy теңіз шошқалары.

Жануарлар саны. Топтар статистикалық сенімді эксперименттік деректер алу ескерілетін ең кемінде 10 жануардан құралады.

Клиникалық қолдануға ұсынылған енгізу жолы.

Дозалар деңгейі. Дозалардың кем дегенде 2 деңгейін пайдаланған дұрыс.

Енгізу режимі. Заттарды енгізу ұзақтығы әркімге жеке таңдалады, препаратты клиникада қолдану ұзақтығы мен оңтайлы иммундық жауап алуға қажетті мерзімдер немесе эксперименттегі аллергиялық реакция бойынша нұсқауларға сүйену керек.

Эксперименттік зерттеулер: жануарларда тест-препараттар енгізер алдында тәжірибеде зерттелуге жататын фондық көрсеткіштер түсіріледі (фагоцитоз, хемотаксис, IgA, IgG, IgM мөлшері); егер тестіленген заттың айқын реакциялық қабілеті болса, жануарларда жүргізілген эксперименттерде оның салмаққа және иммунитеттің орталық және шеткергі ағзалары жасушалығына және қан формуласына ықпалы анықталады
.

4. Иммундық уытты және аллергенді әсерін негізгі зерттеу.

Жануарлар. Екі жыныс жануарларының кемінде екі түрі пайдаланылады.

Жануарлар саны. Эксперименттік топтар екі жыныстың кемінде 10 жануарынан құралады. Егер иммундық уытты және аллергенді әсері динамикада зерттелсе, зерттеудің белгілі бір мерзімдерінде сойысқа арналған топтағы жануарлардың санын арттыру қажет. Әр топ салмақ көрсеткіштері бойынша рандомизацияланады.

Енгізу жолы. Енгізу жолы препаратты клиникалық тағайындау жолына сәйкес болады. Егер клиникада енгізілуге ұсынылатын жолын экспериментте қайталауға болмайтын жағдайда, экспериментатор адамның иммундық жүйесінің ксенобиотиктерге сезімталдығының жануарлардағыдан біршама есе жоғары екенін

ескеріп, ең күшті иммундық жауап немесе аллергенді әсер тудыратын дәрілік затты енгізу жолын пайдалану құқығын өзінде қалдырады. Осыған орай, толық немесе толық емес Фрейнд адъювантымен бірге тест-препарат жиі енгізіледі.

Дозалар деңгейі. Тәжірибеге алынған жануарлардың әр жынысына дозалардың кемінде 2 деңгейі алынады, бақыланатын жануарлар сол көлемде және реттілікте пайдаланылған еріткішті алады.

Бақылау. Зерттеуге міндетті интактілі бақылау кезінде иммундық белсенділік бақылауы оң болған топ қосылады.

Енгізу ұзақтығы. Оңтайлы иммундық жауап алу есебімен зерттелетін иммунологиялық және аллергологиялық көрсеткіштерге қарай белгіленеді.

Бақылау кезеңі. Иммундық жүйенің функционалдық жағдайын зерттеуді тестіден өткізілетін препарат туындататын бұзылулар қайтымдылығын түсіндіруге арналған эксперимент аяқталған соң 1 ай бойы жалғастырады.

Тест өткізілетін препараттың аллергенді әсерін бағалау әдістері: жалпы анафилаксия реакциясындағы анафилактогенді белсенділігін бағалау (анафилаксиялық шок); белсенді тері анафилаксиясы; тышқандардағы "баяу" типтегі аса жоғары сезімталдық реакциясы; иммундық кешендер реакциясы; терідегі аппликациялар әдісі.

n situ әдістері: теңіз шошқаларына жүргізілген экспериментте трахея-бронх тізбегі тегіс бұлшықеттерінің зерттелетін препараттарға сезімталдығын бағалау әдістері.

In vitro тестілері: жуан жасушалардың тікелей емес кері түйіршіктену реакциясы; макрофагтар көшуін тежеу реакциясы; жалған аллергиялық реакциялар (Шор тестісі)

Дәрілік заттың иммундық уыттылығын бағалауды екі сатыда өткізу ұсынылады.

Бағалаудың алғашқы сатысы іс жүзінде иммундық жүйенің барлық функциясын қамтитын ең аз интегралдық сипаттамаларын алуға мүмкіндік береді және мыналарды қамтиды:

а) гуморальді иммунитет жағдайын жиынтықты бағалау (гемагглютинация реакциясы;

б) антиденелер түзетін жасушалар мөлшерін анықтау; қой эритроциттерімен иммунизациялау);

г) Т-жасушалық иммунитет жағдайын жиынтықты бағалау – лимфоциттердің алло-аралас өсіріндісіндегі (ЛАӨ) пролиферация және лимфоциттердің алло-аралас өсіріндісіндегі Т-киллерлер жайылуы;

д) жасушалық табиғи төзімділік жай-күйін (фагоцитоз, хемотаксис) жиынтықты бағалау.

2-ші сатыдағы тестілер иммундық жүйе жасушаларының мөлшерін және субпопуляция функциясын бағалауға мүмкіндік береді. Осы сатыда мыналардың функционалдық белсенділігі бағаланады:

а) реттегіш лимфоциттер (интерлейкин-2 өнімі бойынша Т-хелперлер белсенділігін айқындау;

б) лимфоциттердің және лимфоциттердің аралас өсіріндісінің бласттрансформация реакциясын тежеуге қатысты Т-супрессорлар белсенділігін айқындау);

в) эффекторлы лимфоциттер (Т-лимфоциттер белсенділігін – лимфоциттердің Т-митогендермен бласттрансформация реакциясын анықтау және Т-лимфоциттер санын анықтау – цитоуыттылық тестісі, Т-киллерлер мен табиғи киллерлерді айқындау – тану, өлім соққысы;

г) "баяу" типтегі аса жоғары сезімталдық эффекторларын айқындау; В-лимфоциттер белсенділігін – В-лимфоциттердің В-митогендермен пролиферациясын анықтау, В-лимфоциттер мөлшерін (цитоуыттылық тестісі) анықтау, Манчини бойынша JgM; IgA; IgG антиденелер өнімі);

д) макрофагтар (макрофагтар қозғалғыштығын анықтау – макрофагтардың көшу тежелісінің тестісі, интерлейкин-1 өндірілуін анықтау).

Препараттарды иммундық уыттылық әсері тұрғысынан сынаудың екінші сатысы, егер бағалаудың алғашқы сатысында дәрілік заттың иммундық уыттылық әсері анықталған, бірақ оны иммундық уытты емес аналогпен ауыстыруға болмайтын жағдайда жүргізіледі, ондай жағдайларда клиникалық сынақтар сатысындағы иммунологиялық бақылау және иммуномодуляторлар енгізу көмегімен анықталған иммундық уыттылық әсерін мақсатты бағытта түзету ұсынылады.

Егер аталған патологияда қолданылатын тиімді дәрілік заттар саны өте шектеулі болса.

5. Иммундық уыттылық және аллергия тудырушы әсерін тестілеу, әдетте, дәрілік заттың соңғы енгізілуінен кейінгі 7-14-21 тәуліктерде жүргізіледі. Егер иммундық және аллергиялық реакциялардың дамуы динамикада зерттелсе немесе осы жағымсыз әсерлердің қайтымды болу мүмкіндігі анықталса, эксперименттер 2-3 айға дейін жалғасады.

Эмбриоуытты әсерін және репродуктивтік

функцияға ықпалын зерттеу

1. Эмбриоуытты қасиеттер тұрғысынан зерттеуге өмірінің ұрпақ өрбіту кезеңіндегі әйелдерге тағайындалатын барлық жаңа фармакологиялық дәрілер, сондай-ақ жаңа немесе бұрын қолданылған дәрілік заттардың дәрілік түріне қосылған қосымша заттар алынады. Зерттеулер антенатальді даму кезеңінің соңына қарай ұрпақтың жай-күйін де (I зерттеу сатысы), постнаталді тіршілік кезеңіндегі ұрпақтың жай-күйін де (II зерттеу сатысы) зерттеуді қамтиды. Егер препарат өте күшті немесе күшті тератогенді болса, сынақтар I сатымен шектеледі.

2. Егеуқұйрықтардағы эмбриоуытты әсерін зерттеу

I зерттеу сатысы.

Жануарлар. Желілес, гибридті немесе рандомбредті егеуқұйрықтар.

Жануарлар саны. Тәжірибеге алынған және бақыланатын топтарда кемінде 20 буаз жануар болады. Буаздықтың алғашқы күні сперматозоидтардың қынаптық жағындыдан табылған күні болып саналады.

Енгізу жолы. Ішу арқылы енгізу кезінде клиникалық қолдануға ұсынылған зат зондпен енгізіледі.

Дозалары. Үш дозасын сынақтан өткізу мақсатқа сай. Жоғарысы ретінде препарат енгізудің таңдалған режимінде көзге көрінетін уыттану белгілерінің дамуы мен ұрғашылардың өлуі орын алмайтын ең жоғары дозасы пайдаланылады. Уыттылығы аз заттардың жоғары дозасы сыналғанда тәжірибеге алынған жануарларға енгізілген сұйықтық көлемі жануарлардың осы түріне және нақты енгізу жолына арналған ең жоғары рұқсатты мөлшерінен аспайды.

Бақылау тобы. Экспериментке теріс, оң және интактілі бақылау топтары қосылады. Теріс бақылау үшін сыналушы зат субстанциясын енгізу үшін пайдаланылатын еріткіш немесе қоспалар енгізіледі.

Енгізу режимі. Зат әртүрлі топтарға буаздықтың 1-ден 6 дейін, 6-дан 16 дейін және 16-дан 19 күніне дейінгі күндері тәулігіне бір рет енгізіледі. Зерттелетін зат буаздықтың 6-шы күнінен 16 күніне дейін үш дозада, қалған мерзімдерде жоғары дозада енгізіледі. Егер зат жоғары дозада енгізілгенде эмбриоуытты әсері білінсе, шектік дозаны айқындау үшін қосымша зерттеулер жүргізіледі. Зерттелетін затты енгізу мерзімдері ұрғашылар буаздығының бүкіл кезеңін қамтиды, өйткені ұрықтың препаратқа сезімталдығы оның даму сатысына байланысты болады.

Бағалау әдістемесі: буаз ұрғашылардың жай-күйі мен мінез-құлқын күнделікті бақылау; жануарларды апта сайын өлшеу; эвтаназия және нәтижелерді бағалау үшін буаздықтың 20-шы күні ұрғашыларды сойып тексеру; эмбриоуытты әсер көрсеткіштері ретінде алдыңғы және кейінгі имплантациялық эмбриондық өлімге ұшырау, морфологиялық (анатомиялық) даму ақаулары, ұрықтар дамуындағы жалпы кідіріс анықталады.

Имплантация алдында өлімге ұшырау аналық бездердегі сары денелер саны мен жатырдағы имплантация орнының көлемі арасындағы айырмашылық бойынша; имплантациядан кейін өлімге ұшырау – имплантация орнының көлемі мен тірі ұрықтар саны арасындағы айырмашылық бойынша айқындалады.

Тератогенді әсерін бағалау үшін сырттай тексеру кезінде аномалиялары бар ұрықтар саны есептеледі, ал артынан ұрықтардың жалпы саны екі топқа бөлінеді. Ұрықтарда ішкі ағзалардың жай-күйі, басқаларында (%) қаңқаның жағдайы зерттеледі. Барлық ұрықтар өлшеніп, олардың краниокаудалді өлшемі анықталады. Бақылау бірлігі ретінде бір ұрғашыны сойып тексеру кезінде алынған нәтижелер қабылданады. Нәтижелерді статистикалық өңдеу параметрлік емес критерийлер әдістерімен жүргізіледі.

II зерттеу сатысы.

Жануарлар. Зерттеулер виргильді ұрғашыларда, гибридтерде немесе рандомбредті жануарларда жүргізіледі.

Жануарлар саны. Тәжірибеге алынған және бақыланатын топтарда 15-тен кем емес ұрғашы тұқым алады.

Енгізу жолы: Көбінесе клиникалық пайдаланылуына барабар.

Дозалары. Тиімді дозасы немесе бірнеше есе арттырылған емдік дозасы сыналады.

Бақылау тобы теріс бақылау қызметін атқарады, субстанциялар енгізілгенде пайдаланылатын еріткіштердің немесе басқа қоспалардың әсеріне ұшырайды.

Енгізу режимі: Тәулігіне бір рет, буаздықтың бірінші күнінен соңғы күніне дейін.

Бағалау әдістемесі: буаз ұрғашылардың жалпы жағдайы мен мінез-құлқын күн сайын бақылау; күнделікті өлшеу, дене салмағының өсуін талдау; постнатальді тіршілік кезеңіндегі тұқымның мінез-құлқын зерттеу; тұқымда репродуктивтік функция тарапынан болатын бұзылуларды, негізгі функционалдық жүйелер (бауыр, жүйке, эндокриндік, иммундық және т.б.) жағдайын зерттеу.

Тууға дейін 3-4 күн бұрын буаз ұрғашылар жеке торларға орналастырылады. Әр саңғырықта, мүмкіндігінше, еркектер мен ұрғашылардың бірдей санымен 8 жаңа туған төлден қалдырылады. Бала егеуқұйрықтарды туғаннан кейін 23-25 күні анасынан айырады.

Тұқымды зерттеуді туғаннан кейін 24 сағат өткен соң барып бастайды және 2-3 айлық жасқа дейін жалғастырады. Мінез-құлқын бағалау келесі көрсеткіштер бойынша жүргізіледі: тұқымның физикалық дамуын жалпы қадағалау; ұрғашымен қоректендірілу кезеңінде сенсорлық-қозғалыс рефлекстерінің жетілу жылдамдығы; қоректендіру аяқталудан кейінгі тұқымдағы қозғалыстық және эмоциялық мінез-құлық және қимылс үйлестіру қабілеті; оң және теріс нығайтылуымен шартты рефлекстердің қалыптастырылуы, дарыған дағдылардың сақталуы (үйретілу және жады).

Тұқымның негізгі жүйелерінің жағдайын бағалаудың эксперименттік бағдарламасы зерттелген препараттың фармакологиялық белсенділігіне байланысты және токсикологияда пайдаланылатын әдістерге ұқсас болады. Препаратты ұзақ уақыт енгізуде техникалық қиындықтар туындағанда оны 3-5 күн қатарынан енгізуге болады, бірақ бұл орайда буаздықтың бүкіл кезеңін қамтитын жануарлар топтарының санын көбейтуді қарастыру қажет.

Статистикалық өңдеу кезінде тиісті көрсеткішінің орташа мәні ретінде бөлек саңғырыққа арналған шама қабылданады, ұрғашылар мен еркектерге арналған нәтижелерді әр бөлек талдау мүмкіндігін қарастырған дұрыс.

4. Үй қояндарындағы эмбриоуытты әсерін зерттеу.

Жануарлар. Зерттеулер виргильді ұрғашыларда жүргізіледі.

Жануарлар саны. Әрбір топ кемінде 12 буаз қояннан құралады. Буаздықтың алғашқы күні сперматозоидтардың қынаптық жағындыдан табылған күні болып саналады.

Енгізу жолы: Енгізу тәсілі дәрілік заттың клиникалық қолданылуына сәйкес келеді.

Дозалары. Зерттеулер жоғары доза деңгейінде жүргізіледі.

Бақылау тобы. Экспериментке теріс, оң және интактілі бақылау топтары қосылады.

Енгізу режимі: Сыналатын затты буаздықтың 6-18 күндері аралығында тәулігіне бір рет енгізу ұсынылады.

Бағалау әдістемесі:

1) эвтаназия және ұрғашыларды сойып тексеру буаздықтың 27-28 күні жүргізіледі;

2) эмбриуыттылық көрсеткіштері алдыңғы және кейінгі имплантациялық эмбриондық өлімге ұшырау, морфологиялық даму ақаулары, ұрықтар дамуының жалпы кідірісі болып табылады.

Тератогенділікке тестілеу жүргізетін бөлімшелерде интактілі бақыланатын жануарлардан алынған даму аномалияларының өздігінен пайда болу деңгейін "жинақтық" бақылау деректері болады.

4. Дәрілік заттардың репродуктивтік функцияға ықпалын зерттеу.

Дәрілік заттардың эмбриондардың, ұрықтардың кейіпсіздігі мен өлуін туғызып қана қоймай, гаметогенезге ықпал етуі мүмкін екенін ескеріп, жаңа әлеуетті дәрілік заттардың гонадоуытты әсерін зерттеу қажет. Осы мақсаттарға арналған жануарлар түрлері мен желілері олардың репродуктивтік статусы, туа біткен кейіпсіздік және белгілі гонадоуытты агенттерге сезімталдық деңгейі туралы ақпаратты есепке алумен таңдалады. Өздігінен болатын кейіпсіздік деңгейі төмен жануарларда зерттеу жүргізген дұрыс.

Жануарлар. Зерттеулер екі жыныстың жануарларында жүргізіледі.

Жануарлар саны. Әр топта кемінде 20 еркек және 40 ұрғашы болуы ұсынылады.

Енгізу жолы клиникалық қолдану тәсіліне сәйкес.

Дозалар деңгейі. Зат 3 дозада сыналады.

Бақылау тобы. Теріс, оң және интактілі бақылау топтары пайдаланылады.

Енгізу кезеңі. Жұптасуға дейін препарат еркектерге 60-70 күн, ұрғашыларға 15-30 күн ішінде енгізіледі.

Бағалау әдістемесі: күнделікті бақылау, апта сайын өлшеу және қорек тұтыну мөлшерін анықтау.

Ұрғашыларды еркектермен проэструс сатысында және 2:1 арақатынасында 2 эстралді цикл мерзімімен шағылыстырады. Ұрықтандыру қынаптық жағындылар көмегімен тіркеледі. Шағылысқан ұрғашылардың жартысы буаздықтың 17-21 күнінде өлтіріледі, ұрғашылардың екінші жартысын тууға дейін қалдырады және қоректендіру кезеңі аяқталғанша тұқымның физикалық дамуын бақылайды.

Бағалау критерийлері: имплантация алдындағы және одан кейінгі өлімге ұшырау деңгейінің; тұқым өрбіту және буаз болу индексі шамаларының есебі.

Мутагенділігін зерттеу

Мутагендік белсенділігін зерттеуге жаңа фармакологиялық дәрілердің бәрі алынады.

Ісікке қарсы дәрілерді мутагенді белсенділік тестісінен өткізу міндетті емес, бірақ оның қолданылу көрсетілімдері кеңейтілгенде мутагенділігін бағалау қажет.

1. Индикаторлық бактериялардағы гендік мутациялар есебі (Эймс тестісі).

Штаммдары. *Salmonella typhimurium* TA1537, TA98, TA100 штаммдары пайдаланылады.

Дозалар деңгейі. Препараттың 5 дозасын сынақтан өткізу қажет. Ең жоғары дозасы бір шыныаяққа 1 мг сәйкес болады. Субстанцияларда бактерияға қарсы қасиеттер болған жағдайда ең жоғары дозасы бактерияға қарсы әсер туғызатын дозасына сәйкес келеді.

Бақылау топтары. Теріс және оң бақылау топтарын экспериментке қосу қажет. Еріткіш алатын топ теріс бақылаумен, ал белгілі мутагендер микросомалық белсендіруші қоспа (S9) болатын және болмайтын топтарда оң бақылаумен қызмет етеді. Фракция S9 алдын ала метаболизмдік ферменттер индукциялануымен сүт қоректілердің бауырынан әзірленеді.

Метаболизмдік белсенділену. Тест микросомалық белсендіруші қоспаның болуымен және болмауымен бөлек орындалады.

Нәтижелерді ұсыну: ревертанттар көрсеткіштерінің орташа мәндерінің бастапқы деректері кестелерде ұсынылады.

2. Егеуқұйрықтардың сүйек кемігі жасушаларындағы хромосомалық аберрациялар тестісі.

Жануарлар. Егеуқұйрық түрлерінің біреуі пайдаланылады. Мутагенділігін зерттеуге пайдаланылатын жануарлар генетикалық тұрғыда біртекті болуы мүмкін. Тышқан-тетрагибридтер немесе рандомбредті жануарларды пайдалануға жол беріледі.

Жануарлар саны. Әр топта кемінде 5 жануардан болады.

Енгізу жолы клиникалық қолдану тәсіліне сәйкес келеді.

Дозасы. 1-ші бақылау тобында 1 доза сыналады. Адамға арналған DL_{50}-тан бастап немесе 100 еселік емдік дозасына тең доза пайдаланылады.

Бақылау топтары. Мутагенділігін тестілеуде теріс және оң бақылау қамтылады. Теріс бақылау (еріткіш), тестіленетін қосылыстан басқа, барлық мүмкін болатын ауыспалылар әсеріне жауап реакцияларын талдауға пайдаланылады. Оң бақылау ретінде белгілі мутагендер пайдаланылады. Оң бақылау үшін тестіленетін қосылысқа биотрансформация сипаты бойынша ұқсас мутагенді пайдаланған дұрыс. Егер бұл мүмкін болмаса, үлгілік мутагендерді пайдалану керек.

Енгізу режимі. Бір реттік енгізу пайдаланылады, қажет болған жағдайда енгізулер санын арттырылады.

Әдістемесі. Эксперименттік топтың барлық жануарлары метафаза сатысында гистопрепараттар әзірлеуге ұласатын сыналатын қосылыс енгізілген соң тиісті уақытта өлтіріледі. Жануарларда сыналатын қосылыс экспозициясының 2 мерзімі пайдаланылады – 6 және 24 сағат. Талдау әр жануардағы 100 метафазалық жасушаға жасалады.

Нәтижелерді ұсыну: талданған жасушалардың жалпы саны; олардың ішіндегі аберранттылардың пайыздық арақатынасы; аберрациялар өрісі және олардың пайыздық арақатынасы; тәжірибеге алынған және бақыланатын топтардағы қалыпты және аберрантты метафазалық жасушалардағы x2 статистикасының мәні.

3. Егеуқұйрықтардағы өлімге ұшыратын доминантты мутациялар тестісі.

Жануарлар. Егеуқұйрықтардың бір түрі.

Жануарлар саны. Әр топта кемінде 15 еркек болады, әр еркекке 3 апта бойы апта сайын 3 ұрғашыдан шағылыстырады.

Енгізу жолы адамға ұсынылатынына сәйкес келеді.

Дозалары. Бір дозасы және бір бақылау тобы сыналады. Адамға арналған DL50 бастап немесе 100 еселік емдік дозасына тең доза пайдаланылады.

Бақылау тобы. Енгізілген дәрілік затта еріткіш бар болса, бақылау тобы осы еріткішті алады.

Енгізу режимі: Бір реттік енгізу пайдаланылады, қажет болған жағдайда, енгізулер саны арттырылады.

Әдістемесі. Өңдеуден өткізілген еркектер 3 апта ішінде апта сайын интактілі ұрғашылармен жұптастырылады; тәжірибеге алынған ұрғашылардың бәрі еркектермен жұптастырылған соң тиісті уақытта өлтіріледі; ұрғашыларды сойып тексеруден кейін әр буаз ұрғашыдағы тірі және өлі эмбриондар саны есептеледі.

Нәтижелерді ұсыну: фертилді ұрғашылар пайызы; топтардағы тірі және өлі эмбриондардың жиынтық саны ; сперматогенездің әрбір сатысында (аптасында) тәжірибеге алынған және бақыланатын топтардағы тірі және өлі эмбриондар арақатынасының х2 статистика мәні.

4. Аралық қожайын ретінде сүт қоректі пайдаланылатын индикаторлық бактериялардағы гендік мутациялар есебі.

Штаммдары. *Salmonella typhimurium* ТА1950, ТА1534 штаммдары пайдаланылады.

Жануарлар: тышқандар.

Препараттың бір дозасы сыналады. Адамға арналған DL_{50} бастап немесе 100 еселік емдік дозасына тең доза пайдаланылады. Бактерияға қарсы әсер ететін препараттарды индикаторлық бактериялардың қырылу деңгейінен 90% асып кетпеу үшін /DL_{50}, 1/10 DL_{50}, 1/100 DL_{50} және 1/1000 DL_{50}, дозаларда пайдалану мақсатқа сай.

Енгізу жолы адамға ұсынылатын тәсіліне сәйкес келеді.

Бақылау тобы. Теріс және оң бақылау топтарын экспериментке қосу қажет.

Енгізу режимі. Бактериялардың 1 мл өсіріндісі құрсақ ішіне енгізіледі, өсірінді енгізілген соң бірден зерттелетін дәрілік зат енгізіледі. Зерттелетін препаратты құрсақ ішіне енгізу жануарға өсірінді енгізуден кейін 30 минуттан соң атқарылады.

Әдістемесі. 3 сағаттық инкубациядан кейін жануарды омыртқаның мойын бөлігін үзумен өлтіреді, құрсақ ішіне буфер енгізіледі, құрсақ қуысын сояды және одан бактериялық суспензия алады. Суспензияны ревертанттар санын алу үшін селективті агар бар шыныаяққа, алдын ала сұйылтудан соң, қоректік ет-пептонды агар бар шыныаяққа себелейді.

Нәтижелерін ұсыну: тірі қалған бактериялар санына ревертанттар саны қосылатын бастапқы деректер; бактериялық суспензия титрі; осы нұсқа бойынша мл мәніне ревертанттар санының көрсеткіші; Уилкоксон критерийінің көмегімен статистикалық талдау пайдаланылатын индукцияланған мутациялар жиілігінің көрсеткіші.

5. ДНҚ-зақымдаушы әсерін есептеу

Штаммдары: жабайы типті *E. coli* WP2 және *polA*, recA-мутантты.

Дозалары. Препараттың 6 дозасын сынау қажет. Бактерияға қарсы препараттар үшін ең төменгі концентрация ретінде мутантты штаммдардың өсуі байқалатын тұстағы, ал ең жоғары концентрация ретінде бактериялардың өсуін тежейтіні пайдаланылады. Ең жоғарысынан 2 және 4 есе аз концентрациялары аралықтық болып табылады.

Бақылау топтары. Теріс бақылау (еріткіш) және оң бақылау – ДНҚ-зақымдаушы әсер туғызатын қосылыс енгізу.

Әдістемесі. Тіршілікке қабілетті бактериялар өсіріндісі сыналатын химиялық қосылысқа қосылады және 37ҮС тұсында 18 сағат бойы инкубацияланады. Бактериялардың өсуі жақсы көрінуі үшін суспензияға күрең қызыл бромкреозол индикаторы қосылады, ол бактериялардың өсуі есебінен ортадағы pH өзгергенде өз түсін көгілдірден сарыға өзгертеді.

Нәтижелерін ұсыну: жабайы типті штамм мен мутантты бактериялар өсуінің болуын немесе болмауын тіркеу кестеде "+" немесе "-" белгілерімен беріледі.

Канцерогенділігін зерттеу

1. Келесі көрсетілімдері бар жаңа дәрілік заттардың бәрі міндетті түрдегі канцерогенділік тестісінен өткізіледі:

а) профилактикалық мақсатта қолданылатын, емдік-косметикалық, репеллентті дәрілер мен контрацептивтер;

б) ұзақ уақыт (15 күннен аса) қайталанатын курстармен бүкіл өмір бойы қолдануға арналған;

в) дәрігер рецептісінсіз тұрғын халықтың ауқымды бөлігінің пайдалануына арналған;

г) балалар тәжірибесінде, сондай-ақ жүкті әйелдерде және лактация кезеңінде қолдануға арналған.

2. Канцерогенділік тестісінен өткізілмейтін дәрілік заттар:

а) ересектердегі қатерлі жаңа түзілімдерді емдеуге арналған;

б) өмірге тікелей қатер төндіретін ауруларды емдеуге арналған.

3. Эксперименттік жануарлар. Зертханалық жануарлар түрлері мен желілері олардың инфекциялық ауруларға төзімділігінің, тіршілік ету ұзақтығының, өздігінен ісік түзілуінің, белгілі канцерогендерге сезімталдығының ескерілуімен таңдалады. Жануарлардың әр алуан түрлері мен желілерін зерттелетін

препарат қасиеттерін ескерумен алдын ала сынақтарда және ұзаққа созылатын экспериментте пайдаланады .

Зерттеу әдістері.

Алдын ала зерттеу. Ұзақ уақыттық экспериментке арналған дозалар деңгейін анықтау мақсатында жүргізіледі.

Жедел уыттылығына зерттеу субсозылмалы экспериментке арналған дозаларын анықтау мақсатында жануарлардың шағын санында жүргізіледі. Субсозылмалы уыттылығын зерттеу ұзаққа созылатын эксперимент жүргізу үшін ең жоғары-көтерімді дозасын (ЖКД) таңдау мүмкіндігін береді.

Жануарлар. Тышқандар, егеуқұйрықтар, атжалмандар пайдаланылады. Зерттеу екі жыныс жануарларының 6-8 апталық сау 2 түрінде жүргізіледі.

Жануарлар саны. Топтарда екі жыныстың да 10 жануарынан болады.

Енгізу жолы. Зат ұзақ уақыттық эксперименттегідей тәсілмен енгізіледі. Препаратты ішу арқылы енгізу зондпен атқарылады. Зерттелетін препаратты тамақпен немесе сумен араластыруға болады. Ас құрамындағы зерттелетін дәрілік зат мөлшері 5%-дан аспайды. Зерттелетін дәрілік затты тамақпен немесе ауыз сумен енгізу атап көрсетілген жағдайларда препараттың тұрақтылығын алдын ала зерттеуден кейін әр жануарға жекеше есептеледі.

Дозалар деңгейі. Кемінде үш доза пайдаланылады. Жоғары доза кейбір уытты әсер ету белгілерін туындатады, ең азының осыған ұқсас әсері болмайды.

Енгізу режимі: Зат 90 күн бойы күн сайын енгізіледі. Жинақтаушы әсері көрініс берген жағдайда енгізу ұзақтығы ұзартылады.

Эксперименттік зерттеулер: жануарлардың бәрін күн сайын қарап тексеру; барлық жануарларды күнделікті өлшеу; өлген және эксперимент соңында өлтірілген жануарлардың барлық ағзалары мен тіндерін макро- және микроскопиялық зерттеу.

Нәтижелерін ұсыну: ұзақ уақыттық экспериментте ең жоғары дозасы жеделге жуық тәжірибеде жануарлардағы дене салмағы өсуінің, бақылаумен салыстырғанда, 10%-дан көп емес төмендеуін туындататын дозаға сәйкес келеді; ең жоғары дозасы екі жыныс жануарларының әр түріне белгіленеді.

4. Ұзаққа созылатын эксперименттегі канцерогенділік зерттеуі.

Жануарлар. 6-8 апталық жастағы жануарлардың кемінде екі түрі пайдаланылады.

Жануарлар саны. Топтарда кемінде екі жыныстан 50 жануар болады. Әр топ дене салмағына сәйкес рандомизацияланады.

Енгізу жолы. Енгізу жолы препараттың клиникалық тағайындалуына сәйкес. Препаратты ішу арқылы енгізу зондпен атқарылады. Зерттелетін препаратты тамақпен немесе сумен араластыруға болады. Ас құрамындағы зерттелетін дәрілік зат мөлшері 5%-дан аспайды. Зерттелетін дәрілік затты тамақпен немесе ауыз сумен енгізу атап көрсетілген жағдайларда препараттың тұрақтылығын алдын ала зерттеуден кейін әр жануарға жекеше есептеледі.

Дозалар деңгейі. Тәжірибеге алынған топтар тиісінше бақыланатын топтар аясында еркектер мен ұрғашыларға арналған дозаларының кемінде 3 деңгейін алады. Ең жоғары дозасы алдын ала жүргізілген эксперимент нәтижелері бойынша белгіленеді. Ең төмен дозасы ұзақ уақыттық экспериментте пайдаланылған жануарлардың нақты түріне арналған орташа тиімді дозасына сәйкес келеді. Геометриялық прогрессия қағидаты бойынша орташа дозасын белгілеген дұрыс.

Бақылау топтары. Теріс және интактілі бақылау.

Енгізу ұзақтығы. Күнделікті енгізілгенде егеуқұйрықтар үшін 24 айдан кем емес және 30 айдан көп емес, тышқандар мен атжалмандар үшін 18 айдан кем емес және 24 айдан көп емес.

Бақылау кезеңі. Зерттеу препарат енгізу аяқталғаннан кейін 2-3 айдан соң аяқталады. Егер жинақталуынан өлімге ұшырау шағын дозасынан 75% асып кетсе, барлық тірі қалған жануарлар өлтіріледі және зерттеу тоқтатылады. Интеркуррентті аурулардан өлімге ұшырау препарат егеуқұйрықтарға 24 ай және тышқандар мен атжалмандарға 18 ай енгізілгеннен кейін 50% шегінде құрайды. Эксперимент кезінде каннибализмнен жануарларды жоғалту топтағы жалпы санның 10%-нан аспайды.

Эксперименттік зерттеулер: әр топтағы жануарлардың бәрін күнделікті қарап тексеру; енгізілген алғашқы 3 айда, кейіннен 4 аптада 1 рет мерзімде апта сайын өлшеу; барлық өлген жануарларды сою, ағзалары мен тіндерін макроскопиялық зерттеу және гистологиялық зерттеу.

Барлық ағзалар мен тіндерді макроскопиялық зерттеу міндетті. Гистологиялық зерттеу мына ағзалар мен тіндерге жасалады: тері, сүт бездері, лимфалық түйіндер, сілекей бездері, төс, сүйек кемігі, тимус, трахея,

өкпе, жүрек, қалқанша және қалқанша маңы бездері, тіл, өңеш, асқазан, 12-елі ішек, бауыр, ұйқы безі, көкбауыр, бүйрек, бүйрек үсті бездері, қуық, ұрық көпіршіктері, простата, аталық бездер, аналық бездер, жатыр, қынап, көз, ми, гипофиз, жұлын және айқын макроскопиялық өзгерістері бар басқа да ағзалар мен тіндер.

Өлім халіндегі және ауру жануарлар оқшауландырылады, өлтіріледі, сойылады, макроскопиялық тұрғыда сипатталады, ағзалары мен тіндеріне гистологиялық зерттеу жүргізіледі. Ісіктер түрінде анықталған өзгерістер зақымданулар сипаттамасында баяндалып, макроскопиялық және гистологиялық тұрғыда зерттеледі. Мүмкіндігінше, қан талдауын жасаған дұрыс.

Зерттеу аяқталғанда әр топтағы тірі қалғандарының бәрі өлтіріледі, сойылады және макроскопиялық тексеруден өтеді. Бүкіл ағзаларды гистологиялық тұрғыда зерттеу үлкен доза алған барлық жануарларға және бақылау тобына жүргізіледі. Бақылануымен салыстырғанда, үлкен дозасының ықпал етуімен ісіктердің пайда болу жиілігінде елеулі айырмашылықтар болғанда, тәжірибеге алынған басқа топтардағы жануарлардың бүкіл ағзалары мен тіндеріне гистологиялық зерттеу жүргізіледі.

Экономикалық ынтымақтастық ен даму ұйымының (OECD) модификацияланған жіктеуге сәйкес заттардың уыттылық кластары

Класс	Уыттылық дәрежесі	DL_{50}, мг/кг					CL50, ppm
		Асқазан ішіне	Тері үстіне	Тері астына	Құрсақ ішіне	Көктамыр ішіне	Ингаляциялық
I	Төтенше уытты	<5	<50	<2	<1	<0,7	<100
II	Жоғары уытты	5-50	51-200	2-20	1-10	0,7-7	100-500
III	Орташа уытты	51-300	201-1000	21-150	11-75	7,1-40	501-2500
IV	Аз уытты	301-2000	1001-2000	151-1000	76-500	41-300	2501-5000
V	Іс жүзінде уытты емес	2001-5000	>2000	1001-2500	501-1250	301-700	>5000
VI	Салыстырмалы зиянсыз	>5000	-	>2500	>1250	>700	-

Тиісті зертханалық
практика стандартына (GLP)
6 қосымша

	Стандартты көп орталықтық зерттеулерді ұйымдастыру және жүргізу үшін қолдану жөніндегі нұсқау
1	1. 1. Жалпы ережелер. Көп орталықтық зерттеу жүргізу туралы шешімді зерттеуді бастар алдында демеуші таңдаған сынақ зертханасының басшылығымен кеңесуден кейін демеуші мұқият қарастырады. Көптеген сынақ алаңдарын пайдалану зерттеу құрылымын және басшылықтың міндетін қиындатады, бұл зерттеудің тұтастығына қосымша қауіп әкеледі. Сондықтан зерттеудің тұтастығы үшін көп орталықтық конфигурация төндіретін барлық әлеуетті қауіптерді бағалау, міндеттерді түсіндіру және қауіптерді азайту маңызды. Техникалық, ғылыми сараптаманы, Стандартқа сәйкестік статусын, ресурстарды және пайдаланылатын барлық сынақ алаңдарының коммерциялық іске қабілеттілігін жан-жақты зерттеу керек.
2	2.Байланыс 2.1. Көп орталықтық зерттеуді сәтті жүргізудің міндетті шарты барлық тараптардың өз міндеттері туралы хабардар болуы болып табылады. Бұл міндеттерді бөлу және зерттеу жүргізген кезде қандай да бір оқиғаларды игеру үшін демеуші, алаңдардағы басшылық, зерттеу жетекшісі, жетекші зерттеуші, СҚҚ және зерттеу қызметкерлері арасында ақпараттар ағымы мен тиімді байланыс орнату өте маңызды. 2.2. Зерттеумен байланысты ақпаратқа арналған байланыс механизмі осы тараптардың арасында алдын ала және құжат жүзінде келісілуі тиіс. 2.3. Зерттеу жетекшісі барлық алаңдарда зерттеу барысы туралы толық ақпарат алады.
	3. Зерттеуге басшылық

3	3.3. Демеуші сынақ зертханасы үшін зерттеу тағайындайды. Сынақ зертханасының басшылығы зерттеу жетекшісін тағайындайды, оның эксперименттік жұмыстың ауқымды бөлігі жүргізілетін алаңда болуы міндетті емес. Басқа алаңдарда зерттеу бойынша жұмыстарды жүргізу туралы шешімді әдетте зерттеу жетекшісімен және қажет болса демеушімен кеңесуден кейін сынақ зертханасының басшылығы қабылдайды. 3.4. Егер зерттеу жетекшісі географиялық немесе ұйымдастыру тұрғысынан алыс болуы себепті сынақ алаңында өз міндеттерін орындай алмаса, сынақ алаңдарында жетекші зерттеушіні тағайындау қажеттілігі туындайды. Жол жүруге уақытша шығындар, уақыт белдеуі немесе тіл аудармасына қатысты кедергілер болуы себепті міндеттер орындалмауы мүмкін. Географиялық алшақтығы арақашықтыққа немесе біреуден көп жерге орналасуына бір мезгілде назар аудару қажеттілігіне жатуы мүмкін. 3.5. Сынақ зертханасының басшылығы зерттеудің тұтастығын қамтамасыз ету мақсатында сынақ алаңының басшылығымен еңбектік өзара қарым-қатынас жасауға ықпал етуі тиіс. Түрлі қатысушы топтардың артықшылығы немесе коммерциялық шарттар мен құпиялылығы туралы келісімдер зерттеудің тиісінше жүргізілуіне қажетті ақпарат алмасуға кедергі келтірмеуі тиіс.
	4. Қызметкерлердің міндеттері 4.3. Демеуші 4.3.1. Стандарттың 5 қосымшасына сай, демеуші зерттеу іске қосылғанша сынақ зертханасының басшылығымен кеңесуден кейін көп орталықтық зерттеу жүргізу жөніндегі шешімді мұқият зерттейді. Демеуші Стандартқа және қолданылатын заңнамаға сәйкестігінің талап етілуін анықтау керек. Көп орталықтық зерттеу нәтижесінде бір қорытынды есеп жасалады. 4.3.2. Демеуші егер алаң көп орталықтық зерттеу фазасын орындай отырып, сынақ зертханасы ретінде жұмыс істесе, оның операциялары мен зерттеуге қатыстырылатын қызметкерлері зерттеу жетекшісі тарапынан бақылауға жатқызылатынынан хабардар болуы тиіс. Жағдайға байланысты бұл сынақ зертханасы басшылығының, зерттеу жетекшісінің және (немесе) СҚ бойынша бас маманның инспекциясының келуін қамтиды. Зерттеу жетекшісінің, демеуші жүргізетін кез келген жұмысты қоса, зерттеудің қандай көлемде Стандартқа сәйкес келетінін атап көрсетуіне болады. 4.4. Сынақ зертханасының басшылығы Сынақ зертханасының басшылығы сынақ алаңдарының таңдауын мақұлдайды. Қаралатын мәселелерде, басқаларынан тыс, байланыс орнату тиімділігі, СҚҚ іс-шараларының сәйкестігі және қолайлы жабдықтың және сараптаманың болуы қамтылады. Сынақ зертханасының басшылығы бүкіл зерттеудің СҚ үшін жалпылама жауап беретін СҚ бойынша бас маманды тағайындайды. Сынақ зертханасының басшылығы СҚ бойынша бас маманның орналасу орны туралы сынақ алаңдарының барлық СҚ бөлімшелеріне хабарлайды. Сынақ алаңын пайдалану құжатпен рәсімделеді. Сынақ зертханасының басшылығы оның сынақ алаңы тұрған елдің өкілетті органының инспекциясына ұшырауы мүмкін екенін сынақ алаңының басшылығына хабарлайды. Егер ол елде өкілетті орган болмаса, сынақ алаңына зерттеуге өтініш берілген елдегі өкілетті органның инспекциясы жүргізіледі. 4.5. Сынақ алаңынв басшылық Сынақ алаңына басшылық алаң үшін тиісті ресурстардың берілуіне және тиісті біліктілігімен жетекші зерттеушіні таңдауға жауап береді. Егер жетекші зерттеушіні ауыстыру қажеттілігі туындаса, сынақ алаңының басшылығы демеушімен, зерттеу жетекшісімен және қажет болса сынақ зертханасының басшылығымен кеңескеннен кейін жетекші зерттеушінің орынбасарын тағайындайды. Нақты мәліметтер зерттеу хаттамасына, жоспарына, бағдарламасына түзету қабылдау үшін уақытында зерттеу жетекшісіне беріледі. Жетекші зерттеушінің орынбасары оны ауыстыру уақытына дейін орындалған жұмыстың осы қағидаларға сәйкестік статусын бағалайды. 4.6. Зерттеу жетекшісі 4.6.1. Зерттеу жетекшісі таңдап алынған сынақ алаңдарының қолайлы болуын қамтамасыз етеді. Бұл үшін сынақ алаңдарын аралау және сынақ алаңдарындағы қызметкерлермен кездесу талап етіледі. 4.6.2. Егер зерттеу жетекшісі сынақ алаңдарының бірінде орындалатын жұмысты жетекші зерттеушінің тағайындауы қажеттілігінсіз тікелей бақылай аламын деп есептесе, ол бұл мүмкіндік туралы сынақ зертханасының басшылығына хабарлайды. Сынақ зертханасының басшылығы сол алаңда СҚ тиісті мониторинг ұйымдастырылуын қамтамасыз етеді. Мұны сол сынақ алаңының СҚ бөлімі немесе СҚ бойынша бас маман орындай алады.

4

4.6.3. Зерттеу жетекшісі жетекші зерттеушілердің жұмыс бөліктерін біріктіруді қоса, зерттеу хаттамасының, жоспарының, бағдарламасының бекітілуіне жауап береді. Зерттеу жетекшісі жер-жерлерде орындалатын тиісті жұмыстарды қоса, зерттеу хаттамасынан, жоспарынан, бағдарламасынан ауытқуды мойындайды және мақұлдайды және түзетулер енгізеді. Зерттеу жетекшісі зерттеуге қойылатын талаптар туралы бүкіл қызметкерлерге нақты ақпарат беруге жауап береді және зерттеу хаттамасының, жоспарының, бағдарламасының және түзетулердің бүкіл тиісті қызметкерлерге қолжетімділігін қамтамасыз етеді.

4.6.4. Зерттеу жетекшісі өзі мен әрбір жетекші зерттеуші арасындағы байланыс жүйесінің техникалық қызмет көрсету және тестілеу жүргізу қажеттігін белгілейді. Мысалы, тестілік берілу арқылы телефон нөмірлері мен электронды пошталардың дұрыстығын тексеру, ауылдық бөлімшелерде дабыл деңгейін және т.б. зерделеу маңызды. Уақыт белдеулеріндегі айырмашылықты ескеру талап етілуі мүмкін. Зерттеу жетекшісі мүмкін болмаған жағдайлардан бөлек, әрбір жетекші зерттеушімен делдал арқылы емес (мысалы, тіл аудармашыларының қажеттілігі), тікелей байланыста болады.

4.6.5. Бүкіл зерттеу бойына зерттеу жетекшісі жетекші зерттеушілер үшін қолжетімді болуы тиіс. Зерттеу жетекшісі алаңдар арасында сынамалардың, үлгілердің немесе деректердің алмасуы және оқиғалар уақыты бойынша үйлестіруге және келісуге ықпал етуі және жетекші зерттеушілердің сақтау шарасының бірізділігін түсінуін қамтамасыз етеді.

4.6.6. Зерттеу жетекшісі егер қажет болса зерттеу алаңдарының СҚҚ инспекциялау нәтижелеріне қатысты жетекші зерттеушілермен байланыста болады. Осы нәтижелерге қатысты зерттеу жетекшісі мен жетекші зерттеушілер немесе сынақ алаңының СҚҚ арасындағы барлық байланыстар құжатпен рәсімделеді.

4.6.7. Зерттеу жетекшісі жетекші зерттеушілер дайындаған материалдарды ескере отырып, қорытынды есептің дайындалуын қамтамасыз етеді.

4.6.8. Зерттеу жетекшісі қорытынды есептің инспекциялау үшін СҚ жөніндегі бас маманға берілуін қамтамасыз ету керек. Зерттеу жетекшісі деректердің дәлдігі үшін өзі жауапты болатынын растау және зерттеудің қандай көлемде Стандартқа сәйкес келетінін көрсету үшін қорытынды есепке қол қояды және күнін көрсетеді. Бұл жетекші зерттеуші ұсынған жазбаша кепілдіктерге ішінара негізделеді.

4.6.9. Жетекші зерттеуші тағайындалмаған алаңда зерттеу жетекшісі осы алаңдарда жұмыс істеп жүрген қызметкерлермен тікелей байланыс жасайды. Бұл қызметкерлер зерттеу хаттамасында, жоспарында, бағдарламасында көрсетіледі.

4.7. Жетекші зерттеуші

4.7.1. Жетекші зерттеуші өзіне тапсырылған фаза бойына зерттеу жетекшісінің атынан әрекет етеді және бұл фаза үшін осы Стандарттың қадағалануын қамтамасыз етуге жауапты болады. Жетекші зерттеуші мен зерттеу жетекшісі арасындағы ынтымақтастық қағидаттарына негізделген ашық жұмыс қатынастары өте маңызды болып табылады.

4.7.2. Жетекші зерттеушінің зерттеу хаттамасына, жоспарына, бағдарламасына және осы қағидаларға сәйкес зерттеудің белгілі бір фазасын жүргізуі құжатпен рәсімделген келісіммен расталады. Жетекші зерттеушінің зерттеу хаттамасындағы, жоспарындағы, бағдарламасындағы қолы осыған қолайлы құжаттамалық растау болып табылады.

4.7.3. Зерттеу хаттамасынан, жоспарынан, бағдарламасынан немесе зерттеуге қатысты СОР ауытқу сынақ алаңында құжатпен рәсімделеді, жетекші зерттеушімен расталады, ол туралы зерттеу жетекшісіне хабарлап, одан уақытында расталуын алу керек.

4.7.4. Жетекші зерттеуші зерттеу жетекшісіне қорытынды есеп дайындауға мүмкіндік беретін материалдарды ұсынады. Бұл материалдар жетекші зерттеушіден өзі жауап беретін жұмыстың осы қағидаларға сәйкестігін растайтын жазбаша кепілдікті қамтиды.

4.7.5. Жетекші зерттеуші өзі жауап беретін барлық деректер мен үлгілердің зерттеу хаттамасында, жоспарында, бағдарламасында сипатталғандай зерттеу жетекшісіне немесе мұрағатқа берілуін қамтамасыз етеді. Егер олар зерттеу жетекшісіне берілмесе, жетекші зерттеуші олардың қашан және қай жерде мұрағатқа берілетіні туралы зерттеу жетекшісіне хабарлайды. Зерттеу кезінде жетекші зерттеуші зерттеу жетекшісінің алдын ала жазбаша рұқсатынсыз қандай да бір үлгілерді жарамсыздандырмайды.

4.8. Зерттеу қызметкерлері

	4.8.1. Зерттеуге қатысатын бүкіл кәсіби және техникалық қызметкерлердің оларға берілген тапсырманы орындауға қабілеттіліктерін растайтын қызметтік нұсқаулықтары және оқуы, біліктілігі және жұмыс өтілі туралы құжаты болады. Егер зерттеу қызметкерлерінің басқа сынақ алаңы үшін бекітілген СОР орындауы талап етілсе, кез келген талап етілетін қосымша оқыту құжатпен рәсімделеді . 4.8.2. Уақытша жалданған қызметкердің зерттеу жүргізу аспектілерін орындайтын бірнеше алаңдар құзырда болады. Егер бұл адамдар бастапқы деректерді алса немесе енгізсе, олардың біліктілігі, оқытылуы және жұмыс өтілі туралы жазбаларды сақтау керек. Егер мұндай тұлғалар біліктілігі жоғары қызметкер тарапынан бақылауға жататын зертханалық жануарлар күтімі сияқты қарапайым операцияларды орындаса, онда бұл тұлғалар туралы мұндай жазбалар талап етілмейді.
5	5. Сапаны қамтамасыз ету 5.3. Аталған зерттеу үшін Стандарттың жалпы қағидаттарын сақтау үшін көп орталықтық зерттеулердің СОР жоспарлау және ұйымдастыру қажет. Құзырда біреуден де көп алаң болғандықтан, бірнеше басқару қызметі және СҚ бағдарламаларын ұйымдастыру мәселелері туындайды. 5.4. СҚ жөніндегі бас маманның міндеттері 5.4.1. СҚ жөніндегі бас маман бүкіл зерттеу бойына СҚ инспекциялауды қамтамасыз ету үшін сынақ алаңының СҚ бөлімімен тікелей байланыста болады. 5.4.2. Алаңдар арасында өзара әрекеттесуге (байланысқа) жататын құжаттаманы жүргізуге және қызмет етуге ерекше назар аудару керек. Түрлі алаңдарда СҚ үшін жауапкершілік осы алаңдарда эксперименттік жұмыстар басталғанға дейін белгіленеді. 5.4.3. СҚ жөніндегі бас маман зерттеу хаттамасына, жоспарына, бағдарламасына тексеру жүргізуді және осы Стандартқа сәйкестіктің қорытынды есебін инспекциялауды қамтамасыз етеді. Соңғы есепті СОР инспекциялауға жетекші зерттеушінің материалдарының (соның ішінде сынақ алаңында сапаны қамтамасыз ету дәлелдері) есеп құрамына тиісінше кірген-кірмегендігін тексеру кіреді. СҚ жөніндегі бас маман барлық сынақ алаңдарынан СҚҚ қорытындыларын немесе оларға сілтемелерін қоса, сынақ алаңдарында орындалған жұмысқа қатысты СҚҚ қорытындыларын дайындауды қамтамасыз етеді. 5.5. Сынақ алаңының СҚҚ міндеттері 5.5.1. Әдетте, әр сынақ алаңының басшылығы алаңда жүргізілген зерттеудің бір бөлігіне қатысты сапаның тиісінше қамтамасыз етілуіне жауап береді. Әр сынақ алаңында СҚҚ алаңда орындалатын операцияларға қатысты зерттеу хаттамасын, жоспарын, бағдарламасы бөлімін тексереді. СҚҚ бекітілген зерттеу хаттамасының, жоспарының, бағдарламасының және зерттеу хаттамасына, жоспарына, бағдарламасына енгізілген түзетулердің көшірмесін сақтайды. 5.5.2. СҚҚ сынақ алаңында егер СҚ жөніндегі бас маманның нұсқауы бойынша басқаша көрсетілмесе, зерттеуге қатысты өз алаңындағы жұмысты өзінің меншікті СОР-ға сәйкес инспекциялайды, бұл ретте ол жетекші зерттеушінің, сынақ алаңы басшылығының, зерттеу жетекшісінің, сынақ алаңының басшылығының және СҚ жөніндегі бас маманның атына жазбаша түрде инспекцияның кез келген нәтижелері туралы уақтылы есеп жасайды. 5.5.3. СҚҚ өзінің сынақ алаңының СОР сәйкес сынақ алаңында жетекші зерттеуші орындаған зерттеу жөніндегі жұмыстың бір бөлігін инспекциялайды және сынақ алаңындағы СҚ жөніндегі жұмысқа жататын қорытындыны береді.
6	6. Негізгі жұмыс кестелері 6.3. Бір немесе бірнеше жетекші зерттеуші тағайындалған көп орталықтық зерттеудің барлық қатыстырылған сынақ алаңдарына қатысты негізгі жұмыс кестесі бар. Оның орындалуын қамтамасыз ету – сынақ зертханасы және сынақ алаңы басшылығының міндеті. 6.4. Негізгі жұмыс кестесінде ерекше, сәйкестендірілген зерттеу атауы, сонымен қатар, егер қажет болса, сынақ алаңдарының сәйкестендірілген атауларына айқаспалы сілтемелер болады. Негізгі жұмыс кестесінде зерттеу жетекшісі, ал әрбір сынақ алаңының жұмыс кестесінде тиісті жетекші зерттеуші көрсетіледі. 6.5. Барлық алаңдардағы негізгі жұмыс кестесінде олар жауап беретін жұмыстың басталу және аяқталу күні көрсетіледі.
	7. Зерттеу хаттамасы, жоспары, бағдарламасы

7	7.3. Әрбір көп орталықтық зерттеу үшін бірыңғай зерттеу хаттамасы, жоспары, бағдарламасы құрылады. Зерттеу хаттамасында, жоспарында, бағдарламасында барлық қатысатын алаңдардың атауы мен мекенжайлары анық көрсетіледі. 7.4. Зерттеу хаттамасында, жоспарында, бағдарламасында жетекші қызметкердің аты мен мекенжайы және оған жүктелген зерттеу фазасы жазылады. Зерттеу жетекшісімен тікелей байланыс орнатуға жеткілікті ақпаратты, мысалы, телефон нөмірін қосу ұсынылады. 7.5. Зерттеу хаттамасында, жоспарында, бағдарламасында жер-жерлерде жиналған деректердің қорытынды есепке енгізу үшін зерттеу жетекшісіне қалай берілетіні көрсетіледі. 7.6. Егер бұл белгілі болса, зерттеу хаттамасында, жоспарында, бағдарламасында деректердің, зерттелетін заттардың (дәрілік заттардың), салыстыру үлгілерінің (бақылау үлгілерінің) және түрлі алаңдарда сақтау үшін жиналған үлгілердің қай жерде сақталуы тиістігін сипаттаған дұрыс. 7.7. Зерттеу хаттамасының, жоспарының, бағдарламасының жобасын оларға тағайындалған жұмысты зерделеу және мүмкіндігін анықтау, сондай-ақ егер мұны зерттеу хаттамасы, жоспары, бағдарламасы талап етсе, арнайы техникалық жұмысты орындау үшін жетекші қызметкерлерге беру ұсынылады. 7.8. Әдетте зерттеу хаттамасы, жоспары, бағдарламасы бір тілде, әдетте зерттеу жетекшісінің тілінде жасалады. Көп орталықтық зерттеулер үшін зерттеу хаттамасының, жоспарының, бағдарламасының біреуден көп тілде жасалуы қажет болады; бұл талап бастапқы зерттеу хаттамасында, жоспарында, бағдарламасында, аударылған зерттеу хаттамасында, жоспарында, бағдарламасында көрсетіледі, ал бастапқы тіл барлық нұсқаларында көрсетіледі. Аударылған зерттеу хаттамасының, жоспарының, бағдарламасының нақтылығын және толықтығын тексеру механизмі болу керек. Аударманың дәлдігіне жауапкершілікті зерттеу жетекшісі тіл жөніндегі маманға жүктейді және құжатпен рәсімделеді.
8.	8. Зерттеу жүргізу 8.1. Сынақ зертханалары 8.1.1. Егер қызметкерлер бүкіл жұмыс уақыты бойына сынақ алаңдарында болмаса, зерттелетін заттардың (дәрілік заттардың), үлгілер мен деректердің физикалық сақталуын қамтамасыз ету үшін қосымша шаралар қамтамасыз етіледі. 8.1.2. Алаңдар арасында деректер немесе басқа материалдардың алмасуы қажет болғанда олардың сақталуын қамтамасыз етуге арналған механизмдерді белгілеу керек. Деректердің электронды түрде (электронды пошта, ғаламтор және т.б.) берілуіне ерекше назар аудару керек. 8.2. Жабдық 8.2.1. Зерттеулерде жабдықтің өз мақсатына сәйкес пайдаланылуын үнемі қадағалау керек. Бұл ірі механикалық құралдарға да, кейбір алаңдарда пайдаланылуы мүмкін жоғары мамандандырылған жабдыққа да қатысты. 8.2.2. Мұндай жабдық үшін техникалық қызмет көрсету және калибрлеу жүргізілгені туралы тіркеу жазбалары жүргізіледі, пайдалану кезінде олар "мақсаты бойынша пайдалануға жарамдылығын" растау қызметін атқарады. Кейбір аппаратурада, мысалы, ірі жануарларға арналған таразы және талдамалық жабдық сияқты жалға немесе лизингке алынған жабдықта мерзімдік инспекциялау, тазалау, техникалық қызмет көрсету және калибрлеу туралы тіркеу жазбалары болмайды. Мұндай жағдайларда жабдықтың "мақсаты бойынша пайдалануға жарамдылығын" көрсету үшін ақпарат осы зерттеу бойынша арнайы өңделмеген деректерге енгізіледі. 8.3. Зерттеу материалдарын бақылау және есептеу 8.3.1. Зерттеуге қатысты материалдардың орнына өз уақытында жеткізуілуін қамтамасыз ететін рәсімдер қолда болу керек. Тасымалдаған кезде бүтіндігін, тұрақтылығын қамту қажет, сондықтан сенімді тасымалдау құралдарын және құжаттардың сақталу тәртібін пайдалану аса маңызды. Тасымалдауға арналған белгілі бір рәсімдер, сондай-ақ орындаушыларға арналған міндеттер болуы маңызды. 8.3.2. Қандай да бір қолданыстағы заңнама талаптарына, мысалы, кедендік заңнамаға, денсаулық сақтау және қауіпсіздік заңнамасына сәйкес болу үшін зерттеу материалын әрбір жөнелту тиісті құжаттамамен қатар жүреді. Мұндай құжаттама сол жерге жеткеннен кейін мақсатқа сай пайдалануға жарамдылығын анықтауға жеткілікті маңызды ақпарат ұсынады. Бұл мәселелер жүк тиелгенге дейін шешіледі.

	8.3.3. Егер зерттеу материалдары алаңдар арасында бір ғана жүк партиясында тасымалданса, жаңылып кетпес үшін немесе айқаспалы ластануды болдырмас үшін олардың тиісінше бөлінуі және сәйкестендірілуі маңызды. Бұл біреуден көп зерттеу материалдары бірге тасымалданған кезде ерекше маңызды. 8.3.4. Егер тасымалдау кезінде тасымалданатын материалдарға қоршаған орта жағдайлары теріс әсерін тигізсе, олардың бүтіндігін сақтау шараларын жолға қою керек. Қажетті жағдайлардың қамтылғанын растау үшін мониторинг жүргізу қажет болады. 8.3.5. Жер-жерлерде пайдаланылатын артық зерттелетін немесе эталонды элементтердің сақталуына, кері қайтарылуына немесе жарамсыздандырылуына назар аудару керек.
9	9. Зерттеу нәтижелерін рәсімдеу 9.1. Әрбір көп орталықтық зерттеу үшін бірыңғай қорытынды есеп құру керек. Қорытынды есепке зерттеудің барлық фазалары бойынша деректер кіреді. Жетекші зерттеуші қорытынды есепке енгізу үшін өзіне жүктелген фазаға қатысты күнін көрсете отырып, қолымен куәландырылған есеп құрастыру керек. Мұндай есептер дайын күйде осы сынақ алаңында тиісті СҚ мониторингісін жүргізуге дәлелдерді қамтиды және зерттеу жетекшісі бүкіл зерттеу бойынша нақты қорытынды есепті жасай алатындай жеткілікті пікірлер болады. Балама ретінде өңделмеген деректер жетекші зерттеушіден бұл деректердің қорытынды есепте көрсетілгеніне көз жеткізу үшін зерттеу жетекшісіне беріледі. Осылайша жасалған қорытынды есепте жетекші зерттеуші және олар жауап беретін фаза туралы нұсқаулар көрсетіледі. 9.2. Жетекші зерттеушілер өздері жауап беретін жұмыстың қандай көлемде Стандартқа сай келетінін атап көрсетеді және осы сынақ алаңында СҚ жөніндегі инспекциялар жүргізу дәлелін ұсынады. Мұны тікелей қорытынды есепке енгізуге болады немесе талап етілетін деректер айқын көрсетілуі және Стандартын орындау үшін зерттеу жетекшісінің өтінішінде және қорытынды есептегі СҚҚ қорытындысында қоса берілуі тиіс. Бұл ретте дереккөзге және оны сақтау орнына сілтеме беру қажет. 9.3. Зерттеу жетекшісі барлық деректердің дұрыстығына өзінің жауапкершілігін растау үшін қорытынды есепке қол қояды және күнін көрсетеді. Стандартты қадағалау үнемі Стандартқа және сәйкестігі жарияланатын құқықтық актілерге берілетін сілтемелердің көмегімен көрсетіледі. Бұл сәйкестігі туралы өтініш зерттеудің барлық фазасына қолданылады және жетекші зерттеушінің өтініштерінде көрсетілген ақпаратпен келісіледі. Қорытынды есепте осы Стандартқа сәйкес келмейтін алаңдар да көрсетіледі. 9.4. Қорытынды есепте зерттеу хаттамасының, жоспарының, бағдарламасының, зерттелетін және эталонды заттар сынамаларының, үлгілердің, өңделмеген деректердің және қорытынды есептің сақталатын орны көрсетіледі. Жетекші зерттеушілер құрастырған есептерде өздері жауап беретін материалдардың сақталуына қатысты ақпарат беріледі. 9.5. Қорытынды есепке тек зерттеу жетекшісі түзету енгізе алады. Егер қажетті түзету қандай да бір сынақ алаңында жүргізілген фазаға қатысты болса, зерттеу жетекшісі жетекші зерттеушімен байланысып, тиісті түзету әрекеттерін келіседі. Бұл түзету шаралары толық көлемде құжатпен тіркеледі. 9.6. Егер есепті жетекші зерттеуші дайындаса, онда бұл есеп қорытынды есептегі сияқты талаптарға сай болады.
	10. Стандартты операциялық рәсімдер 10.1. Стандарт тиісті және техникалық тұрғыдан бекітілген СОР жолға қойылуын және қадағалануын талап етеді. Төменде көп орталықтық зерттеулерге тән үлгі ретіндегі рәсімдер келтірілген: 10.1.1. Сынақ алаңдарын таңдау және мониторинг жасау; 10.1.2. Жетекші зерттеушіні тағайындау және ауыстыру; 10.1.3. Алаңдар арасында деректерді, үлгілерді және сынамаларды беру; 10.1.4. Зерттеу хаттамасы, жоспары, бағдарламасының немесе СОР-дың шет тіліне аудармасының дұрыстығын тексеру және бекіту; және 10.1.5. Алыстатылған сынақ алаңдарында пайдаланылатын зерттелетін және эталонды заттарды сақтау , кері қайтару немесе жарамсыздандыру. 10.2. Стандарт олардың дәл осы уақытта жұмысты орындау-орындамауына байланыссыз қызметтерін атқару кезінде СОР-дың тікелей зерттеу қызметкерлерінің құзырында болуын талап етеді.

10	10.3. Сынақ алаңының қызметкеріне сынақ алаңындағы СОР орындауына кеңес беріледі. Егер олардың зерттеу жетекшісі көрсеткен басқа рәсімдерді, мысалы, сынақ зертханасының басшылығы нұсқау берген СОР қадағалауы қажет болса, онда бұл талап зерттеу хаттамасында, жоспарында, бағдарламасында көрсетіледі, жетекші зерттеуші сынақ алаңы қызметкерлерінің орындалуы тиіс рәсімдерді білуін және тиісті құжаттамаға рұқсаты болуын қамтамасыз етуге жауапты болады. 10.4. Егер сынақ алаңының қызметкерлері сынақ зертханасының басшылығы ұсынған рәсімдерді орындауы талап етілсе, сынақ алаңының басшылығы бұған жазбаша түрде келісімін береді. 10.5. Егер сынақ зертханасының СОР сынақ алаңында пайдалану үшін берілсе, сынақ зертханасының басшылығы зерттеу барысында шығарылатын СОР-дың кейінгі қандай да бір редакциялары да сынақ алаңына жолдануын, ал ескі нұсқалары пайдаланудан алынуын қамтамасыз етеді. Жетекші зерттеуші сынақ алаңының барлық қызметкерлері СОР қайта қаралуы туралы білуін және тек ағымдағы нұсқасына қол жеткізу қажеттігін қамтамасыз етеді. 10.6. Егер сынақ алаңдарында сынақ зертханасының СОР орындалуы талап етілсе, СОР-ды басқа тілдерге аудару қажет болғанда, кез келген аудармаларды мұқият тексеру және нұсқаулықтар мен түрлі тілдердегі нұсқалардың мәні ұқсас болып қалуы қажет. Бастапқы тіл (түпнұсқалық тіл) аударылған СОР-да көрсетіледі.
11	Тіркеу жазбалары мен материалдарын сақтау
	11.1. Көп орталықтық зерттеулер жүргізу кезінде материалдардың уақытша сақталуына көңіл бөлу керек. Мұндай сақтауға арналған орынжайлар өз ішіндегі заттардың бүтіндігін қорғайды және сенімді болады. Егер деректер сынақ зертханасынан жіберілсе, алаңда талдауға қажет болатын деректерге оңай іздеу салу мүмкіндігінің болатынына көз жеткізу керек. 11.2. Тіркеу жазбалары мен материалдарын сақтау тәсілі осы Стандартқа сәйкес жүзеге асады. Егер алаңдағы сақтауға арналған орынжайлар осы Стандартты қанағаттандырмаса, тіркеу жазбалары мен материалдарын осы Стандарт талаптарына сәйкес келетін мұрағатқа өткізу керек. 11.3. Сынақ алаңының басшылығы сынақ алаңының зерттеуге қатысуын көріністейтін тиісті құжаттардың болуын қамтамасыз етеді.

Тиісті зертханалық
практика стандартына (GLP)
7 қосымша

Стандарт қағидаттарын компьютерлендірілген жүйелерге қолдану жөніндегі нұсқау
1. Жалпы ережелер 1.1. Өкілетті органға ұсынуға арналған зерттеулерді жүргізумен байланысты компьютерлендірілген жүйелердің тиісті құрылымы, жеткілікті қуаттылығы болады және олардың мақсатқа сай іске асырылуына қолайлы болады. Жүйелер Стандарт қағидаттарына сәйкес әзірленеді, валидацияланады және пайдаланылады, бұдан бөлек, аталған жүйелерді тиісті бақылау және техникалық қызметпен қамту рәсімдері жолға қойылады. Компьютерлендірілген жүйе өз мақсатына сай келетінінің дәлелінде негізгі маңызы бар және ол "компьютерлік валидация" деп аталады. 1.2. Валидация процесі компьютерлендірілген жүйенің алдын ала берілген техникалық талаптарға сәйкес сенімділіктің жоғары дәрежесін қамтамасыз етеді. Валидация жүйені пайдаланғанға дейін жүзеге асырылуы және валидацияның әзірленген жоспарының көмегімен ғана жүргізіледі.
2. 2. Стандарт қағидаттары компьютерлендірілген жүйелер Жоғарыда сипатталған компьютерлендірілген жүйелерге Стандарт қағидаттарын қолдану кезінде келесі талаптарды назарға алу керек. 2.1. Міндеттер және жауапкершілік 2.1.1. Сынақ зертханасының басшылығы білікті және тәжірибелі қызметкерлердің жеткілікті санын қызметке тағайындау және тиімді ұйымдастыруды қоса, Стандарт қағидаттарының орындалуына толық жауап береді, сондай-ақ орынжайдың, жабдықтар мен деректерді өңдеу рәсімдерінің қажетті деңгейде болуын қамтамасыз етуге міндетті. Сынақ зертханасының басшылығы компьютерлендірілген жүйелердің болжамды тағайындалуына сәйкестікті қамтамасыз етуге жауап береді. Ол Стандарт қағидаттарына сәйкес жүйелердің әзірленуін,

валидациясын, пайдаланылуын және қызмет көрсетуін кепілдендіретін автоматтандыру саласында рәсімдерді және ұйымдастыру қағидаттарын белгілейді.

Сынақ зертханасының басшылығы аталған ұйымдастыру қағидаттары мен рәсімдерінің айқындылығын және сақталуын, сондай-ақ осы талаптардың орындалуын тиімді бақылауды қамтамасыз етеді.

Сынақ зертханасының басшылығы компьютерлендірілген жүйелердің әзірленуіне, валидациясына, пайдаланылуына және қызмет көрсетуіне жауап беретін қызметкерлерді тағайындайды. Бұл қызметкерлердің Стандарт қағидаттарына сәйкес өз міндетін атқару үшін тиісті біліктілігі, тәжірибесі мен жеткілікті дайындығы болады.

2.1.2. Зерттеу жетекшілері Стандарт қағидаттарына сәйкес зерттеулердің жалпы жүргізілуіне жауап береді.

Осы тектес көптеген зерттеулерді жүргізу үшін компьютерлендірілген жүйелер пайдаланылатындықтан, зерттеу жетекшілерінің оларды белгілі бір мақсатқа қол жеткізу үшін зерттеуде пайдалануы маңызды.

Электронды түрде алынған деректерге қатысты зерттеу жетекшісінің жауапкершілігі қағаз тасымалдағышта сақталатын деректермен жұмыс істеген кездегі жауапкершілікке ұқсас. Сонымен қатар, тиісті зертханалық практика зерттеулерінде валидация шарасынан өткен жүйелерді ғана пайдалану керек.

2.1.3. Қызметкерлер

Компьютерлендірілген жүйелерді пайдаланылатын бүкіл қызметкер аталған жүйелердің Стандарт қағидаттарына сәйкес пайдаланылуына жауап береді. Компьютерлендірілген жүйелерді әзірлейтін, валидациялайтын, пайдаланатын және қызмет көрсететін қызметкерлер жоғарыда көрсетілген іс-шаралардың Стандарт қағидаттарына және белгіленген техникалық нормаларға сәйкес орындалуына жауап береді.

2.1.4. Компьютерлендірілген жүйелерге қатысты СҚҚ міндеттері мен жауапкершілігін сынақ зертханасының басшылығы анықтайды және қызметтік нұсқаулықтарда және рәсімдерде сипатталады. Сапаны қамтамасыз ету бағдарламасы компьютерлендірілген жүйелердің валидация, пайдалану және техникалық қызмет көрсетуінің барлық сатыларының белгіленген стандарттарға сәйкестігін кепілдендіретін шаралар мен әдістерді қамтиды. Бұдан бөлек, бағдарламада алынған жүйелердің рәсімдері мен орнату әдістері және ұйымның ішкі күштерімен компьютерлендірілген жүйелердің әзірлеу үдерістері қамтылады.

СҚҚ қызметкері компьютерлендірілген жүйелердің Стандарт қағидаттарына сәйкестігін бақылауы және қажетті арнайы (бейіндік) техникалық дағдыларға қатысты білім алуы тиіс. СҚҚ қызметкерлері оларға қатысты объективті ескертулер беру үшін мұндай жүйелермен жеткілікті дәрежеде таныс болуы тиіс; кейбір жағдайларда бейіндік аудиторды тағайындау қажет болуы мүмкін. Деректерге шолу жүргізу үшін СҚҚ қызметкері компьютерлендірілген жүйелерде сақталатын деректерге "тек оқуға арналған" тікелей қолжетімділігі бар.

2.2. Оқыту

Стандарт қағидаттарына сынақ зертханасының тиісті деңгейдегі білікті және тәжірибелі қызметкері, жұмыс орнында және қажет болғанда сыртқы оқу курстарында құжаттандырылған оқу бағдарламалары болуы талап етілген. Бұл оқу туралы жазбалар сақталады.

Жоғарыда көрсетілген ережелерді компьютерлендірілген жүйелерді пайдаланатын бүкіл қызметкерлер қолдануы тиіс.

2.3. Орынжайлар мен жабдықтар

Стандарт қағидаттары талаптарына сәйкес зерттеулер жүргізу үшін тиісті орынжайлар мен жабдықтардың болуы талап етіледі. Компьютерлендірілген жүйелерді қарастыра келе нақты ережелердің бірқатарын назарға алу керек.

2.3.1. Орынжайлар

Компьютерлік аппараттық қамтудың, шеткергі компоненттердің, коммуникациялық жабдықтың және электронды ақпарат тасымалдағыштардың физикалық орналасуына тиісінше назар аудару қажет. Жабдықтың осындай жағдайларда жұмыс істеуге арналған жағдайлардан бөлек жоғары кернеулі кабельдерге экстремалды температуралар мен ылғалдылықтың, шаңның түсуін, электрмагниттік ақауларды болдырмау керек және жақындамау қажет.

Компьютерлік жабдықтың электрлік қуат алуына және қажет болғанда резервтік көшіруіне немесе компьютерлендірілген жүйелердің үздіксіз қуат алуына назар аудару қажет, олардың істен шығуы зерттеу нәтижелеріне әсер етуі мүмкін.

Электронды ақпарат тасымалдағыштарды қауіпсіз сақтау үшін тиісті орын-жай болуы қажет;

2.3.2. Жабдық

а) Аппараттық және бағдарламалық қамту

Компьютерлендірілген жүйе белгілі бір функцияны немесе функциялар тобын орындау үшін әзірленген және жиналған аппараттық компоненттер мен тиісті бағдарламалық қамту тобы ретінде анықталады.

Аппараттық қамтуға компьютердің өзінен және шеткергі компоненттерінен тұратын компьютерлендірілген жүйенің физикалық компоненттері жатады.

Бағдарламалық қамту компьютерлендірілген жүйенің жұмыс істеуін басқаратын бағдарлама болып табылады.

Жабдыққа қолданылатын Стандарттың барлық қағидаттары аппараттық қамтуға да, бағдарламалық қамтуға да тең дәрежеде қолданылады.

б) Коммуникациялар

Компьютерлендірілген жүйеге қатысты коммуникациялар екі негізгі санаттарға бөлінеді: компьютерлер және компьютерлер мен шеткергі компоненттер арасындағы коммуникациялар.

Барлық коммуникациялық желілер қателіктердің әлеуетті көздері болып табылады, олар деректердің жоғалуына немесе зақымдалуына әкелуі мүмкін. Жүйенің қауіпсіздігін және бүтіндігін қамтамасыз ету үшін компьютерлендірілген жүйелердің әзірлеу, валидация, пайдалану және техникалық қызмет көрсету үдерістерін тиісінше бақылау белгіленеді.

2.4. Техникалық қызмет көрсету және апатты қалпына келтіру

Барлық компьютерлендірілген жүйелерді жұмыстың тоқтатылмауын қамтамасыз ететіндей белгілеу және қамтамасыз ету керек.

2.4.1. Техникалық қызмет көрсету

Жоспарлы профилактикалық қызмет көрсетуді және бұзылулардың жөнделуін қамтитын құжаттандырылған рәсімдердің міндетті түрде болуы. Бұл рәсімдерде үдеріске тартылған қызметкерге техникалық қызмет көрсету рөлі мен жауапкершілігі нақты анықталуы тиіс. Мұндай рәсімдер қатар жүруі бойынша аппараттық және (немесе) бағдарламалық жасақтаманың өзгеруін қажет ететін жағдайларда жүйені екінші қайтара валидациялау қажеттілігі туындауы мүмкін. Күнделікті жұмыс ішінде жүйедегі кез келген мәселелер мен сәйкессіздіктер және жағдайды түзету бойынша кез келген қабылданған әрекеттер туралы ақпарат жазылады.

2.4.2. Апатты қалпына келтіру

Компьютерлендірілген жүйе жартылай немесе толық істен шыққан жағдайда қабылдануы тиіс шараларды сипаттайтын рәсімдер болуы тиіс. Шамалар ақпаратты қағаз тасымалдағыштар жүйесіне ауысқанға дейін аппараттық жабдықтың жоспарлы қысқаруынан ауытқуы мүмкін. Барлық әрекет ету жоспарлары апатты жағдайларда мұқият құжатталуы, валидациялануы тиіс; бұдан бөлек, олар деректердің тұтастығының бұзылмауын қамтамасыз етуі және қандай да бір түрде зерттеуге қауіп төндірмеуі тиіс. Стандарт қағидаттарына сәйкес зерттеу жүргізуге жұмылдырылған қызметкер апатты жағдайларда осы әрекет ету жоспарының болуы туралы білуі тиіс.

Компьютерлендірілген жүйені қалпына келтіру рәсімдері жүйенің қатер шегінде болуына байланысты, сондықтан барлық бағдарламалардың резервтік көшірмелерінің болуы маңызды. Егер қалпына келтіру шаралары аппараттық немесе бағдарламалық қамтудың өзгеруіне әкелсе, жүйені екінші қайтара валидациялау қажет болуы мүмкін.

2.5. Деректер

Стандарт қағидаттары құралдың интерфейсі арқылы компьютерге тікелей енгізілген деректерді қоса, жазбалар мен құжаттардың түпнұсқалары ретінде бастапқы деректерді анықтайды, олар зерттеу барысындағы түпнұсқалық бақылаулардың және әрекеттердің нәтижелері болып табылады және осы зерттеу туралы есепті жасау және бағалау үшін қажет.

Стандарт қағидаттарына сәйкес жұмыс істейтін компьютерлендірілген жүйелер, мысалы, электронды ақпарат тасымалдағыштар, компьютерден немесе құралдардан басып шығару, сондай-ақ микрофильмдер, микрофишалардың көшірмелері сияқты түрлі нысандарды пайдалану арқылы бастапқы деректермен байланысты болуы мүмкін. Бастапқы деректер әрбір компьютерлендірілген жүйе үшін анықталуы қажет.

Егер компьютерлендірілген жүйелер электронды түрде бастапқы деректерді жинау, өңдеу, ұсыну немесе сақтау үшін пайдаланылса, онда бастапқы деректерді жасырмай, мәліметтердің барлық өзгерістерін көрсету мүмкіндігі болуы үшін жүйенің конфигурациясы аудиторлық деректердің толық көлемде

сақталуын үнемі қамтамасыз етуі тиіс. Бұл өзгерістерді уақтылы және күнін көрсете отырып (электронды) қойылған қолы арқылы енгізген адамдармен деректердің барлық өзгерістерін байланыстыру мүмкіндігі болуы тиіс. Өзгерістерді енгізу себептері көрсетілуі тиіс.

Егер бастапқы деректер электронды ақпарат тасымалдағыштарда сақталса, онда компьютерлендірілген жүйенің күтілетін қызмет мерзімі мен сақталатын деректер түріне байланысты оларды ұзақ мерзімдік сақтау бойынша талаптардың орындалуын қамтамасыз ету қажет. Аппараттық және бағдарламалық жасақтама жүйелерін өзгерткен кезде бастапқы деректерге тұрақты қолжетімділік және деректердің тұтастығын кепілдендіру үшін олардың қауіпсіз сақталуы ұсынылуы тиіс. Бастапқы деректердің дұрыстығын растауға қажетті немесе үдеріс немесе зерттеуді қайта құрылымдауға мүмкіндік беретін жабдық бойынша қызмет көрсету журналы және калибрлеу хаттамалары сияқты қосымша ақпарат мұрағатта сақталады.

Компьютерлендірілген жүйенің жұмысына арналған рәсімдер жүйе істен шыққан жағдайда орындалуы тиіс деректер жинағының баламалы рәсімдерін сипаттауы тиіс. Мұндай жағдайларда алдағы уақытта компьютерге енгізілетін қолмен жазылған кез келген бастапқы деректер осындайлар ретінде нақты белгіленуі және бастапқы жазбалар ретінде сақталуы тиіс. Қолмен жүргізілген деректерді резервтеу жөніндегі рәсімдер деректердің жоғалу қаупін төмендетуі және осы баламалы жазбалардың сақталуын кепілдендіруі тиіс.

Егер жүйе ескірген жағдайда электронды бастапқы деректерді бір жүйеден екінші жүйеге ауыстыру қажет болса, онда бұл үдеріс тиісінше құжатталуы, ал деректердің тұтастығы расталуы тиіс. Деректерді бұлай көшіру іс жүзінде мүмкін болмаған жағдайда бастапқы деректер басқа тасымалдағышқа берілуі және түпнұсқалық электронды жазбаларды жойғанға дейін нақты көшірме ретінде бекітілуі тиіс.

2.6. Компьютерлік қауіпсіздік

Аппараттық жабдықты, бағдарламалық қамтуды және деректерді бүлінулерден, рұқсатсыз өзгертуден немесе деректерді жоғалтудан қорғау үшін құжаттандырылған қауіпсіздік рәсімдері орнатылуы тиіс.

Бұл контексте "қауіпсіздік" компьютерлендірілген жүйеге де, ондағы сақталған деректерге де рұқсатсыз қол жеткізу немесе өзгертудің алдын алуды білдіреді. Деректердің, сондай-ақ вируспен немесе басқа да бағдарлама-агенттермен зақымдалу мүмкіндігін назарға алу керек. Сонымен қатар, жүйе қысқа мерзімге және ұзақ мерзімге істен шыққан жағдайда деректердің толықтығын қамтамасыз ететін сақтандыру шаралары қабылдануы тиіс.

2.6.1. Физикалық қауіпсіздік

Компьютерлік және коммуникациялық жабдыққа, шеткергі компоненттерге және электронды ақпарат тасымалдағыштарға қолжетімділікті шектеу үшін тек өкілетті қызметкер физикалық қауіпсіздік шараларын қолдануы қажет.

Арнайы "компьютерлік бөлмелерде" сақталмайтын жабдыққа (мысалы, жеке компьютерлерге және терминалдарға) ең кемінде сынақ зертханасында бар қолжетімділікті стандартты бақылау элементтері қолданылуы тиіс.

Алайда, мұндай жабдық алыс орналасқан жерде (мысалы, портативтік компоненттер мен модемдік байланыс желілері) қосымша шаралар қабылдануы тиіс.

2.6.2. Логикалық қауіпсіздік

Компьютерлендірілген жүйеге, қосымшаларға және деректерге рұқсатсыз қол жеткізуді болдырмау үшін әрбір компьютерлендірілген жүйе немесе қосымшасы үшін логикалық қауіпсіздік шаралары болуы тиіс. Тек бекітілген нұсқаларды және валидацияланған бағдарламалық жасақтаманы пайдалануды қамтамасыз ету маңызды. Логикалық қауіпсіздік тиісті парольмен пайдаланушының ерекше сәйкестендіргішін енгізу қажеттілігін қамтуы мүмкін. Сыртқы көздерден бағдарламалық қамтуды орнату немесе деректерді кез келген енгізуді бақылау керек. Бұл бақылау элементтері компьютердің операциялық жүйесінің бағдарламалық қамтылуының, арнайы қауіпсіздік бағдарламаларының, қосымшаларға ендірілген рәсімдердің немесе барлық жоғарыда көрсетілген біріктірілімдердің көмегімен қамтамасыз етіледі.

2.6.3. Деректердің біртұтастығы

Деректердің тұтастығын ұстап тұру тиісті зертханалық практика принциптерінің негізгі мақсаты болып табылатындықтан, компьютерлендірілген жүйемен байланысты бүкіл қызметкерлер жоғарыда көрсетілген қауіпсіздік шараларының қажеттілігін сезінуі маңызды. Сынақ зертханасының басшылығы

қызметкерлердің тиісті қауіпсіздікті ұсынуға мүмкіндік беретін қолжетімді рәсімдер мен жүйенің ерекшеліктері, деректердің қауіпсіздігін қамтамасыз ету маңыздылығы, сондай-ақ қауіпсіздіктің бұзылу салдары туралы білуін кепілдендіруі тиіс.

Жүйенің ондай функцияларында жүйеге кіруді жоспарлы бақылау, файлдар мен ерекше талаптар және (немесе) трендтер туралы есептерді верификациялау бағдарламаларын енгізу қамтылады.

2.6.4. Резервтік көшіру

Бағдарламалық қамту мен деректерді резервтік көшіру компьютерлендірілген жүйемен жұмыс істегенде стандартты практика болып табылады, ол жүйенің тұтастығына қауіп төндіретін кез келген ақаулардан (мысалы, дискінің бүлінуі) кейін жүйені қалпына келтіруге мүмкіндік береді. Бұл жағдайда резервтік көшірменің бастапқы деректерге айналу мүмкіндігі тұспалданып отыр, мұнан соң олар осындайлар ретінде қарастырылуы тиіс.

2.7. Компьютерлендірілген жүйелер валидациясы

Компьютерлендірілген жүйелер алдын ала көзделген мақсатқа жарамды болуы тиіс. Мынадай аспектілерін қарастыруға болады:

2.7.1. Қабылдап алу сынақтары

Компьютерлендірілген жүйелер тиісті Стандарт қағидаттарын қанағаттандыратын сипатта жобаланады. Олар алдын ала әзірленген жоспарға сай орнатылады. Бұл ретте әрбір жүйенің тиісті бақылаумен және (мүмкіндігінше) жалпыға ортақ сапа стандарттарына және техникалық стандарттарға (мысалы, ISO 9001) сәйкес әзірленгенін растайтын тиісті құжаттың болуы қажет. Бұдан бөлек, жүйенің күнделікті пайдалануға енгізілгенге дейін қабылдау критерийлеріне сәйкестікке сынақ зертханасы арқылы тиісінше тестіленгеніне дәлелдер ұсынылады.

Ресми қабылдау сынақтарының рәсімі алдын ала белгіленген жоспарға сәйкес сынақтар жүргізуді және мына ақпараттар: сынақ рәсімдері, жүргізілген сынақ деректері, сынақ нәтижелері, сынақ туралы ресми мәлімет, сынақ нәтижелерін ресми қабылдау туралы жазбалар бар құжаттандырылған куәлікті сақтауды қажет етеді.

Өндіруші белгілеген жүйелерге қатысты және жүйелерді әзірлеу процесінде жасалған құжаттаманың ауқымды бөлігі өндірушінің сайтында сақталады. Бұл жағдайда ресми бағалаудың және/немесе өндірушінің аудитінің деректері сынақ зертханасының қолданысында болуы тиіс;

2.7.2. Ретроспективтік баға беру

Стандарт қағидаттарын орындау қажеттілігі қарастырылмаған немесе көрсетілмеген жүйелер болады. Мұндай жағдайларда аталған жүйелерді пайдалану құжатпен негізделуі тиіс, ол жүйенің жарамдылығын анықтау үшін пайдаланылатын ретроспективтік баға беруді қамтуы тиіс.

Ретроспективтік баға беру компьютерлендірілген жүйемен байланысты барлық тарихи жазбаларды жинаудан басталады. Бұдан кейін бұл жазбалар қаралады, содан кейін жазбаша мәлімет жасалады. Ретроспективтік баға берудің бұл мәліметінде валидация дәлелдерінің қолжетімді екенін, сондай-ақ компьютерлендірілген жүйелердің валидациясын қамтамасыз ету үшін алдағы уақытта қандай шара қабылдау керектігін көрсету қажет;

2.7.3. Өзгерістерді бақылау

Өзгерістерді бақылау пайдалану мерзімі бойы компьютерлендірілген жүйенің кез келген өзгерісін ресми бекіту мен құжаттандыруды білдіреді. Өзгерістер компьютерлендірілген жүйенің валидация статусына ықпал ететін жағдайларда өзгерістерді бақылау қажет. Өзгерістерді бақылау рәсімдері компьютерлендірілген жүйенің пайдалануға дайындығы расталғаннан кейін бірден күшіне енуі тиіс.

Рәсімде жүйені валидацияланған қалыпта ұстап тұруға қажетті екінші қайтара жүргізілетін сынақтың көлемін анықтауы талап етілген бағалау әдісі сипатталуы тиіс. Өзгерістерді бақылау рәсімдері аясында өзгерістерді бақылау қажеттілігін және мақұлдануын анықтауға жауапты тұлғалар анықталуы тиіс.

Өзгерістердің шығу тегі көзіне байланыссыз (вендормен қойылған жүйе немесе меншікті әзірлеу жүйесі) тиісті ақпарат өзгерістерді бақылау процесінің бір бөлігі ретінде ұсынылуы тиіс. Өзгерістерді бақылау рәсімдері деректердің тұтастығына кепіл береді;

2.7.4. Қолдау механизмі

Компьютерлендірілген жүйенің сәйкестігін қамтамасыз ету мақсатында қарастырылған тағайындалымға түзету қызметін және жүйенің пайдаланылуын қамтамасыз ететін қолдау механизмі құрылуы тиіс. Олар өзінде пайдалану көрсеткіштерінің басқару, оқыту, қызмет көрсету, техникалық қолдау, аудит және (немесе) бағалау жүйесін қамтиды. Пайдалану көрсеткіштеріне баға беру қызмет етудің белгіленген

критерийлеріне, мысалы, сенімділікке, сезімталдыққа, өндірістік қуаттылыққа сәйкестігін растау мақсатында белгілі бір уақыт аралығынан кейін жүйенің номинальді қаралуын білдіреді.

2.8. Құжаттандыру

Төменде келтірілген тармақтар компьютерлендірілген жүйені әзірлеу, валидациялау, пайдалану және техникалық қызмет көрсету үшін ең төменгі құжаттаманы іріктеу жөніндегі нұсқаулық болып табылады.

2.8.1. Әрекеттер тәртібі

Басқалардан бөлек алу процесін, талаптарды, жобалауды, валидацияны, сынақты, орнатуды, пайдалануды , техникалық қызмет көрсетуді, қызметкерлерді таңдауды, бақылауды, аудитті, компьютерлендірілген жүйе айналымынан алуды және мониторингілеуді сипаттайтын әкімшілік басқарудың жазбаша бекітілген принциптерінің болуы қажет.

2.8.2. Қосымшаны сипаттау (қолданбалы бағдарламалық қамту)

Әр қосымша төмендегілер толық сипатталатын құжаттамамен қатар жүруі тиіс:

а) қосымшаның немесе сәйкестендіру кодының атауы және қосымша мақсаттарының егжей-тегжейлі және нақты сипатталуы,

б) қосымша орнатылған аппараттық жасақтама (модельдер нөмірімен),

в)қосымшамен үйлесімде пайдаланылатын операциялық және басқа жүйенің (мысалы, құралдардың) бағдарламалық жасақтамасы,

г) қосымшаның және/немесе деректер базасы құралдарының пайдаланылатын бағдарламалық тілі (-дері),

д) қосымша орындайтын негізгі функциялар,

е) қосымшамен байланысты деректер базасы дизайнының/деректер ағынының және түрлерінің шолуы,

ж) файлдар құрылымы, қателіктер мен апаттар туралы хабарламалар, сондай-ақ қосымшамен байланысты алгоритмдер,

з) нұсқалар нөмірлерін көрсете отырып, қолданбалы бағдарламалық жасақтама компоненттері,

и) конфигурация және қосымша модульдері, сондай-ақ жабдық пен басқа жүйелер арасындағы коммуникациялық байланыстар.

2.8.3. Стандартты операциялық рәсімдер

Компьютерлендірілген жүйелерді пайдалануды қамтитын құжаттаманың ауқымды бөлігі СОР түрінде ұсынылуы тиіс. СОР деректері төмендегі рәсімдерді қамтуы, бірақ онымен шектелмеуі тиіс:

а) компьютерлендірілген жүйелермен жұмыс жөніндегі рәсімдер (аппараттық құралдар/бағдарламалық жасақтама) және жұмылдырылған қызметкердің міндеттері/жауапкершілігі,

б) бағдарламаға рұқсатсыз кіруді анықтау және алдын алу үшін пайдаланылатын қауіпсіздік шараларын қамтамасыз ету жөніндегі рәсімдер және оған өзгерістер енгізу,

в) бағдарламаға өзгерістер енгізу жөніндегі рәсімдер, оларды авторизациялау және өзгерістер жазбалары,

г) жабдыққа өзгерістер енгізу жөніндегі рәсімдер (аппараттық құралдар/бағдарламалық жасақтама) және олардың авторизациялары, соның ішінде қажет болғанда жабдықты пайдаланар алдында сынақтар жүргізу,

д) бүкіл жүйенің немесе оның құрамдас бөліктерінің тиісінше қызмет етуіне мерзімдік сынақтар жүргізу жөніндегі рәсімдер және сынақ деректерінің жазбалары,

е) компьютерлендірілген жүйенің және басқа да қатар жүретін жабдықтың қызмет көрсету рәсімдері,

ж) бағдарламалық жасақтаманы және қабылдау сынақтарын әзірлеу рәсімдері, сондай-ақ барлық қабылдау сынақтарының жазбалары,

з) барлық сақталатын деректерді резервтік көшіру жөніндегі рәсімдер, сондай-ақ сынған жағдайдағы әрекеттер жоспары,

и) барлық құжаттарды, бағдарламалық жасақтаманы және компьютерлік деректерді мұрағаттау және шығару рәсімдері,

к) компьютерлендірілген жүйенің мониторинг және аудит рәсімдері.

2.9. Мұрағаттар

Деректерді мұрағаттау бойынша тиісті зертханалық практика принциптерін деректердің барлық түріне біртіндеп қолдану керек. Сондықтан электронды деректердің басқа да дерек түрлері сияқты индекстеу және тиісінше шығару, қол жеткізуді бақылау деңгейінде сақталуы өте маңызды.

Егер бірнеше зерттеу туралы электронды деректер бір ақпарат тасымалдағышта сақталса (мысалы, дискте немесе магниттік таспада), егжей-тегжейлі нұсқаушыны құру қажет етіледі. Ол сақталатын электронды

деректердің тұтастығын кепілдендіру үшін қоршаған ортаны бақылау құралдарымен сынақ зертханаларын қамтамасыз ету үшін қажет болуы мүмкін. Егер қосымша мұрағаттық орынжайлар құру қажеттілігі туындаса, онда сынақ зертханасының басшылығы мұрағатты басқаруға жауапты қызметкердің сәйкестендірілуін және мұрағатқа қол жеткізуге тек өкілетті қызметкерге рұқсат берілуін қамтамасыз етуі тиіс. Сонымен қатар, ұзақ уақыт бойы электронды түрде сақталатын деректердің тұтастығы бұзылмайтынына кепілдік беретін рәсімдерді енгізу қажет болады.

Деректерге ұзақ мерзімдік қол жеткізу мәселелерінің туындауы болжанған немесе компьютерлендірілген жүйелерді қолданыстан алу қажеттілігі туындаған жағдайда деректерді үздіксіз салыстырып оқуды қамтамасыз ететін рәсімдерді жасау қажет. Ондай рәсімдер, мысалы, принтерден басып шығару түріндегі қатты көшірмелер өндірісін немесе деректерді басқа жүйеге ауыстыруды қамтиды.

Электронды түрде сақталатын деректерді сынақ зертханасы басшылығының рұқсатынсыз және тиісті құжаттаусыз жоюға болмайды. Бастапқы код және әзірлеу, валидациялау, пайдалану, қызмет көрсету және мониторинг жүргізу туралы жазбалар сияқты компьютерлендірілген жүйеге қолдау ретінде сақталатын басқа деректерді кемінде аталған жүйелермен байланысты зерттеулер туралы жазбалар сияқты мерзім ішінде сақтау керек.

Тиісті зертханалық
практика стандартына (GLP)
8 қосымша

Стандарт қағидаттарының орындалуын бақылау бағдарламаларына қатысты ақпарат алмасу жөніндегі нұсқау

1. Осы қосымшада Стандарттың орындалуын бақылау бағдарламаларын жүргізу кезінде уәкілетті орган алмасатын ақпарат бар. Бұл ақпаратқа:

1.1. уәкілетті органның атауы, құқықтық мәртебесі және ұйымдық құрылымы;

1.2. зертханалар инспекциясы және зерттеулер аудиті барысында жүргізілген рәсімдер, инспекциялардың кезеңділігі және/немесе инспекциялар кестесінің критерийлері;

1.3. инспекторлардың саны мен біліктілігі;

1.4. қажет болғанда зертхана инспекциялары және зерттеулер аудитінің нәтижелері туралы басқа уәкілетті органдарға хабарлау мүмкіндігін қоса, сәйкессіздік анықталған жағдайда уәкілетті орган қабылдайтын әрекеттер;

1.5. ақпараттың құпиялығын қорғау туралы келісімдер;

1.6. басқа елдердің уәкілетті органдарының сұранымы бойынша зертхана инспекциялары және зерттеулер аудиті туралы есепті бастау, жүргізу және дайындау рәсімдері;

1.7. мұндай зертханалардың сәйкестік мәртебесін қоса, басқа елдердің уәкілетті органы тарапынан инспекциядан өткен зертханалар туралы ақпарат алу рәсімдері;

1.8. зерттеулердің Стандартқа сәйкес жүргізілгені туралы зертхана сертификаттары кіреді.

2. Спецификалық зерттеулерге әсер ететін күрделі ауытқулар анықталған жағдайда уәкілетті орган нәтижелер туралы тиісті басқа елдердің уәкілетті органдарына хабарлау қажет деп табуы мүмкін.

3. Стандарттың орындалуын бақылау мемлекеттік бағдарламасы аясында инспекцияларға жатқызылған зертханалардың атауы, осы стандарттың принципіне сәйкестік дәрежесі және инспекциялар жүргізу мерзімі) жыл сайын сұраным бойынша басқа елдердің уәкілетті органдарына беріліп отырады.

Тиісті зертханалық
практика стандартына (GLP)
9 қосымша

Тексерілген сынақ зертханаларының жыл сайынғы шолуларын дайындау бойынша Стандарттың орындалуын бақылау жөніндегі органдарға арналған нұсқаулық

Келесі ең қысқа ақпарат уәкілетті орган үшін инспекторлар берген қысқаша шолуларды келісуге мүмкіндік береді:

1. Тексерілген зертхана атауын көрсету: зертхананың (зертхананың, шетелдегі инспекцияны қоса, ол орналасқан қаланың және елдің атауы) екі мағыналы емес сәйкестендірілуі үшін жеткілікті ақпарат енгізіледі.

2. Инспекциялар мерзімі және қорытынды: инспекцияның жүргізілген айы және жылы және тиісті жағдайларда Стандартқа сәйкестік мәртебесі туралы соңғы қорытындының шығарылған күні.

3. Инспекцияны сипаттау: жүргізілген шаралар: Стандарттың сақталу инспекциясы және (немесе) зерттеу аудиті, стандартты немесе стандартты емес инспекция, инспекцияларға басқа органдардың қатыстырылуы нақты көрсетіледі.

4. Тексерілген зертхана специализациясы: Стандартқа сәйкестік зертханалар жүргізген зерттеулермен байланысты болғандықтан, тексерілетін зертханалардың специализациясы жыл сайынғы қысқаша шолуды қамтиды, мысалы:

4.1. физикалық-химиялық зерттеу

4.2. уыттылығын зерттеу

4.3. мутагенділігін зерттеу

4.4. талдамалық және клиникалық химиялық зерттеулер

4.5. басқа зерттеулер, көрсету

Зерттеулердің бұл түрлері белгілі бір жағдайға байланысты еркін режимде пайдаланылуы тиістігіне назар аудару керек және мақсаты басқа реттеуші органдарға пайдалы болатын осы стандартқа сәйкестігі туралы ақпаратты беру болып табылады.

5. Сәйкестік мәртебесі: Зертхананың сәйкестік мәртебесін көрсету үшін үш санат пайдаланылады:

5.1. сәйкес келеді

5.2. сәйкес келмейді

5.3. аяқталған жоқ (себебін көрсетумен)

"Аяқталған жоқ" термині әртүрлі түсіндірілуі мүмкін болғандықтан, оны қолдану шолудағы түсіндірмелермен қатар жүреді. Мұндай түсіндірмелер, мысалы, "екінші қайтара инспекциялау аяқталған жоқ", "зертханадан алынған кейінге қалдырылған жауап", әкімшілік шара аяқталмаған" және т.б. дегендерді қамтуы тиіс.

6. Түсіндірмелер: Қажет болғанда қосымша пікірлер берілуі тиіс.

7. Күрделі ауытқулар: Тексерілген зертханалардың жыл сайынғы шолуларында аудит нәтижесінде осы Стандарттың орындалуынан күрделі ауытқулар анықталған және салдарынан реттеуші орган жарамсыз деп тапқан жекелеген зерттеулер туралы хабарланады. Көптеген зерттеулер бір мезгілде түрлі елдердің реттеуші органдарына жіберіле алатындықтан, бұл ақпараттың жыл сайынғы шолуға қосымша ретінде мүмкіндігінше тезірек реттеуші органдар арасында таралуы ұсынылады.

8. Сәйкестігі туралы қорытынды: Уәкілетті органдар сәйкестігі туралы қорытынды жіберген кезде онда жыл сайынғы шолудағыдай терминология мен санаттар пайдаланылады.

9. Жыл сайынғы шолуларды тарату: Шолулар сұрату бойынша уәкілетті органның шешімімен қоғамға ұсынылады.

Қазақстан Республикасы
Денсаулық сақтау және
әлеуметтік даму Министрінің
27 мамыр 2015 жылғы
№ 392 бұйрығына 2 қосымша

Тиісті клиникалық практика стандарты (GCP)

Ескерту. 2-қосымшаға өзгеріс енгізілді – ҚР Денсаулық сақтау министрінің 08.05.2019 № ҚР ДСМ-71 (алғашқы ресми жарияланған күнінен кейін күнтізбелік он күн өткен соң қолданысқа енгізіледі) бұйрығымен.

1	**Жалпы ережелер**
	1. Осы Тиісті клиникалық практика стандарты GCP (бұдан әрі – Стандарт) "Халық денсаулығы және денсаулық сақтау жүйесі туралы" Қазақстан Республикасының 2009 жылғы 18 қыркүйектегі Кодексінің 7 бабы 1 тармағы 115) тармақшасына сәйкес әзірленген және тиісті клиникалық практика талаптарын белгілейді.

	2. Стандарт сапаны қамтамасыз ету жүйесінің бөлігі болып табылады және зерттеуді адамның субъект ретінде қатысуымен жүргізу, сонымен қатар мұндай зерттеулердің нәтижелерін құжатпен ресімдеу және ұсыну қағидаларын белгілейді. Осы Стандартпен белгіленген принциптер сондай-ақ зерттеу субъектісі ретінде қатысатын адамның қауіпсіздігіне және амандығына ықпал ететін өзге де клиникалық зерттеулерге жарамды.
2	**2. Терминдер мен анықтамалар**
	Осы Стандартта тиісті анықтамалары берілген келесі терминдер қолданылады: 1.1. аудит - зерттеуге қатысты қызметті және құжаттаманы жүйелі және тәуелсіз түрде тексеру, осы қызметтің сәйкестігін растау, сонымен қатар хаттамаға, демеушінің стандартты операциялық процедураларына, тиісті клиникалық практикаға және нормативтік талаптарға деректер жинау, талдау және ұсыну процедурасы үшін жүргізіледі. 1.2. зерттеу субъектілерінің/пациенттердің амандығы - клиникалық зерттеуге қатысатын субъектілердің физикалық және психикалық денсаулығы. 1.3. зерттеуші брошюрасы - зерттелетін препаратты клиникалық және клиникаға дейінгі зерттеу бойынша оның адамда зерттелуі үшін маңызды нәтижелерінің жиынтық мазмұндамасы (осы қағидалардың 7 тарауын қар.). 1.4. шарт - клиникалық зерттеу жүргізу кезінде жұмыс көлемін және міндеттерді бөлуге, сонымен қатар , егер реті келсе қаржы мәселелеріне қатысты уағдаластық орнататын екі немесе одан да көп тараптар арасындағы күні және қолы қойылған келісім, шарт негізі ретінде зерттеу хаттамасы ұсынылады. 1.5. клиникаға дейінгі зерттеулер - адамның субъект ретінде қатысуынсыз өткізілетін биомедициналық зерттеулер. 1.6. құжат ізі - оқиғалар барысын қалпына келтіруге мүмкіндік беретін құжаттама. 1.7. құжаттама-клиникалық зерттеудің тәсілдерін, ұйымдастырылуын және (немесе) нәтижелерін сипаттайтын немесе тіркейтін қағаз, электрондық, магниттік немесе оптикалық тасымалдаушылардағы жазбалар, сканограммалар, рентген түсірілімдері, электрокардиограммаларды қоса, кез келген формадағы барлық жазбалар, сонымен қатар зерттеуге ықпал ететін факторлар мен қабылданған шаралар 1.8. этика мәселелері жөніндегі комиссияның қорытындысы – клиникалық зерттеу материалдарына сараптама жүргізілгенін растайтын және оны аталған ұйымда жүргізуге рұқсаттама болып табылатын этика мәселелері жөніндегі комиссия қабылдаған қорытынды. 1.9. заңды өкіл – клиникалық зерттеуге потенциалды зерттеу субъектісі атынан қатысуға келісім беру құқығына ие жеке немесе заңды тұлға, немесе өзге құқық субъектісі. 1.10. субъектінің сәйкестендіру коды – зерттеуші әрбір зерттеу субъектісіне оның жеке мәліметтерінің құпиялылығын қамтамасыз ету үшін беретін және жағымсыз құбылыстар және (немесе) зерттеуге қатысты деректер бойынша есептерде субъект атының орнына пайдаланылатын бірегей код. 1.11. дербес тіркеу картасы (ары қарай ИРК) - хаттамада қарастырылған және әрбір зерттеу субъектісі бойынша демеушіге тиісті түрде берілетін барлық ақпаратты енгізуге арналған қағаз, электрондық немесе оптикалық тасымалдаушыдағы құжат. 1.12. инспекция (тексеру) – клиникалық зерттеуге қатысы бар және зерттеу орталығында, демеушінің үй-жайында және (немесе) келісімшарттық зерттеу ұйымында, сондай-ақ зерттеуге қатысы бар өзге ұйымдарда құжаттаманы, жабдықтарды, өзге де материалдарды дәрілік заттар мен медициналық бұйымдардың айналысы саласындағы сараптама ұйымын тарта отырып, ресми тексеруге негізделген денсаулық сақтау саласының уәкілетті органының қызметі. 1.13. хабарландырылған келісім - субъектінің шешім қабылдауы үшін барлық маңызды зерттеу аспектілері туралы ақпаратты алғаннан кейін нақты зерттеуге қатысуға өз келісімін ерікті түрде растау процедурасы. Хабарланған келісім хабарланған келісім формасына қолын және жасалған күнін қою арқылы құжатталады; 1.14. зерттеуші - клиникалық орталықта клиникалық зерттеу жүргізуге жауапкершілік артатын жеке тұлға. Зерттеу орталығында зерттеуді тұлғалар тобы жүргізген жағдайда топ жетекшісі зерттеуші (бас зерттеуші) болып табылады; 1.15. зерттеуші-координатор-көп орталықты клиникалық зерттеуге қатысатын барлық зерттеу орталықтары зерттеушілерінің қызметінің координациясына жауап беретін зерттеуші;

1.16. зерттеуші немесе медициналық ұйым нормативтік талаптарға байланысты мына мағынаны беретін термин: "зерттеуші және (немесе) ұйым";

1.17. клиникалық база - клиникалық зерттеу жүргізудің нақты орны;

1.18. зерттелетін препарат-клиникалық зерттеуде зерттелетін немесе бақылау үшін пайдаланылатын белсенді заттың дәрілік формасы немесе плацебо, оның ішінде егер оны қолдану тәсілі бекітілгеннен айырмашылығы болған жағдайда, сонымен қатар оны жаңа көрсетілім бойынша пайдаланғанда немесе бекітілген көрсетілім бойынша қосымша ақпарат алу үшін тіркелген дәрілік препарат;

1.19. клиникалық зерттеу (сынақ) - зерттелетін препараттардың клиникалық және (немесе) фармакологиялық әсерлерін анықтау немесе растау және (немесе) зерттелетін препараттарға жағымсыз реакцияларды анықтау, және (немесе) қауіпсіздікті және (немесе) тиімділікті бағалау мақсатында олардың сіңірілуін, бөлінуін, метаболизмін және шығарылуын зерттеу үшін адамның субъект ретінде қатысуымен жүргізілетін кез келген зерттеу (сынақ).

1.20. этика мәселелері жөніндегі комиссия – республикалық деңгейде (бұдан әрі – Республикалық этика мәслелері жөніндегі комиссия), сонымен қатар медициналық ұйым деңгейінде (бұдан әрі – ұйым этикасы мәслелері жөніндегі Комиссия) құрылған консультациялық-кеңесші орган, оның құрамына денсаулық сақтау, ғылым саласындағы мамандар, сыналушылар мен зерттеушілер құқықтарын, қауіпсіздігін және амандығын, сонымен қатар клиникалық зерттеу материалдарының этикалық және өнегелік-құқықтық бағалауын жүзеге асыратын қоғамдық ұйым өкілдері кіреді;

1.21. келісімшарттық зерттеу ұйымы - демеушімен шарт шеңберінде оның клиникалық зерттеу жүргізуге байланысты міндеттері мен фунцияларының біреуін немесе одан көбін орындайтын жеке тұлға (ұйым);

1.22. сапаны бақылау - сапаны қамтамасыз ету жүйесінің бөлігі болып табылатын және зерттеу жүргізу кезінде орындалатын процедураларды олардың сапасына қойылатын талаптарға сәйкестігін тексеру үшін пайдаланылатын тәсілдер мен шаралар;

1.23. координациялық топ - көп орталықты зерттеудің жүргізілуін координациялау үшін демеуші ұйымдастыруы мүмкін топ;

1.20. құпиялылық - уәкілетті емес тұлғалардан демеушіге тиесілі ақпаратты немесе зерттеу субъектісін сәйкестендіруге мүмкіндік беретін ақпаратты құпияда сақтау;

1.25. медициналық ұйым-өзінің ұйымдық-құқықтық формасына қарамастан клиникалық зерттеулер жүргізуге рұқсат етілген медициналық ұйым;

1.26. көп орталықты клиникалық зерттеу-бірден артық орталықта, яғни, бірден артық зерттеуші бірыңғай хаттама бойынша жүргізетін клиникалық зерттеу;

1.27. мониторинг - клиникалық зерттеу барысын бақылаудан, оның жүргізілуін қамтамасыз етуден, хаттамаға, стандартты операциялық процедураларға, тиісті клиникалық практикаға және нормативтік талаптарға сәйкес деректер жинау және нәтижелер ұсынудан тұратын қызмет;

1.28. тиісті клиникалық практика - клиникалық зерттеуді жоспарлау, ұйымдастыру, жүргізу, мониторингілеу, аудиттеу, құжаттау, сонымен қатар алынған деректер мен ұсынылған нәтижелердің нақтылығы мен дәлдігінің кепілі болып келетін олардың нәтижелерін талдау және ұсыну, сондай-ақ зерттеу субъектілерінің құқығын, денсаулығын және құпиялығын қорғауды қамтамасыз ететін стандарт ;

1.29. жағымсыз реакция – дәрілік затты (зерттелетін препаратты) қолданумен байланысты организмнің кемінде күдікті дәрілік препаратты (зерттелетін препаратты) қолданумен ықтимал өзара байланыстың болуын шамалайтын болжанбаған жағымсыз реакциясы;

1.30. жағымсыз құбылыс – дәрілік препаратты қолданумен себеп-салдарлық байланысына қарамастан тағайындалған пациенттің немесе клиникалық зерттеу (сынақ) субъектісінің денсаулық жағдайындағы кез келген жағымсыз және болжанбаған өзгеріс;

1.31. деректерді мониторингілеу жөніндегі тәуелсіз топ - клиникалық зерттеу барысын, қауіпсіздік бойынша деректерді және (немесе) негізгі тиімділік параметрлерін кезеңімен қарастыру үшін, сонымен қатар демеушіге зерттеуді жалғастырудың, тоқтатудың немесе оған өзгертулер енгізудің жөндігі туралы ұсынымдар шығару үшін демеуші құратын мамандар тобы.

1.32. мүдделі емес куәгер - клиникалық зерттеу жүргізуге қатысы жоқ, клиникалық зерттеуге қатысушылармен міндеттемелі байланысы жоқ және зерттеу субъектісіне көмек көрсететін, оның ішінде оған ұсынылатын кез келген басқа да жазбаша материалдарды оқитын жеке тұлға;

1.33. күтілмеген жағымсыз реакция - сипаты, ауырлық деңгейі немесе нәтижесі дәрілік препараттың қолданыстағы медициналық қолдануы жөнінде нұсқаулығындағы немесе тіркелмеген дәрілік препарат үшін зерттеуші брошюрасындағы ақпаратқа сай келмейтін жағымсыз реакция;

1.34. нормативтік талаптар - зерттелетін препараттардың клиникалық зерттеуін жүргізуді реттейтін қолданыстағы заңнаманың нормалары;

1.35. сапаны қамтамасыз ету-зерттеу жүргізудің, деректерді жинаудың, тіркеудің және ұсынудың тиісті клиникалық практикаға және нормативтік талаптарға сәйкестігін қамтамасыз етуді мақсатқа қоятын жүйелі және жоспарлы әрекеттер жиынтығы;

1.36. түпнұсқа медициналық жазбалар - бастапқы құжаттама- клиникалық зерттеуде қолданылатын бастапқы құжаттар, деректер мен жазбалар;

1.37. негізгі құжаттар - клиникалық зерттеу барысын және алынған деректердің сапасын жинағымен немесе жеке-жеке бағалауға мүмкіндік беретін құжаттар;

1.38. монитор есебі - монитордың клиникалық базаға әрбір барғаннан және (немесе) зеттеушімен байланысқаннан кейін демеушінің стандартты операциялық процедураларына сәйкес демеушіге беретін жазбаша есебі;

1.39. аудит туралы есеп - аудитор демеушінің аудит нәтижелері туралы жазбаша қорытындысы;

1.40. клиникалық зерттеу (сынақ) туралы есеп - клиникалық және статистикалық сипаттаманы біріктіретін субъект ретіндегі адамның қатысуымен қандай да бір емдік, профилактикалық немесе диагностикалық дәрінің клиникалық зерттеуін жазбаша формада сипаттау, деректер ұсыну және олардың талдамасы;

1.41. бастапқы құжаттама - клиникалық зерттеуде пайдаланылатын бастапқы құжаттар, деректер және жазбалар;

1.42. бастапқы деректер - түпнұсқаларда немесе олардың куәландырылған көшірмелерінде берілген, клиникалық қадағалаулардың нәтижелерін сипаттайтын, клиникалық зерттеу барысын жаңадан жасауға және бағалауға мүмкіндік беретін ақпарат. Бастапқы деректер бастапқы құжаттамаларда қамтылады;

1.43. хаттамаға түзету - жазбаша түрде ресімделген енгізілген өзгертулер туралы хабарлама немесе хаттаманың түсіндірмесі.

1.44. салыстыру препараты- тіркелген дәрілік препарат немесе клиникалық зерттеуде бақылау ретінде пайдаланылатын плацебо;

1.45. клиникалық зерттеу (сынақ) туралы аралық есеп - аралық нәтижелер және олардың клиникалық зерттеу барысында жүргізілген деректердің талдамасына негізделген бағалануы туралы есеп;

1.46. клиникалық зерттеу хаттамасы (бұдан әрі – хаттама) - зерттеудің мақсатын, дизайнын, әдістемесін, статистикалық аспектілерін және ұйымдастырылуын сипаттайтын құжат;

1.47. тікелей рұқсат - клиникалық зерттеуді бағалау үшін қажетті кез келген жазбалар мен есептерді зерттеуге, талдауға, тексеруге және көшірмелеуге рұқсат;

1.48. рандомизация - кездейсоқ субъективтілікті барынша жоққа шығаруға мүмкіндік беретін зерттеу субъектілерін емдеу немесе бақылау топтарына бөлу процесі;

1.49. аудит сертификаты - аудит жүргізілу фактісін растау үшін аудитор әзірлеген құжат;

1.50. елеулі жағымсыз құбылыс (бұдан әрі - ЕЖҚ) және (немесе) елеулі жағымсыз реакция (бұдан әрі - ЕЖР) - өлімге апаратын, өмірге қауіп төндіретін, пациенттің ауруханаға жатуын немесе оның ұзартылуын талап ететін, тұрақты немес айқын еңбекке қабілетсіздікке немесе мүгедектікке, туа біткен аномалияларға немесе даму ақауларына әкелетін, аталған жағдайлардың дамуына жол бермеу үшін медициналық араласуды қажет ететін жағымсыз реакция;

1.51. жасырын әдіс және (немесе) бүркемелеу - клиникалық зерттеуге қатысатын бір немесе бірнеше тарапқа қолданған кезде, зерттеу субъктісіне қандай ем тағайындалғаны белгісіз болатын әдіс;

1.52. клиникалық зерттеулерге қатысты талаптарды орындау - осы Стандарттың талаптарын, клиникалық зерттеу хаттамасын басшылыққа алу;

1.53. қосалқы ізденуші - зерттеуші болып тағайындалған және клиникалық базада клиникалық зерттеудің маңызды процедураларын оның бақылауымен жүзеге асыратын зерттеу ұжымының кез келген мүшесі;

1.54. демеуші - клиникалық зерттеудің бастамашысы болып табылатын және оны ұйымдастыру және (немесе) қаржыландыруға жауапты жеке немесе заңды тұлға;

	1.55. демеуші-зерттеуші өз бетінше немесе басқа тұлғалармен бірігіп клиникалық зерттеуге бастама жасайтын және жүргізетін тұлға және оның тікелей басшылығымен зерттелетін препаратты не тағайындайды, не зерттеу субъектісіне береді, не соңғысы оны қабылдайды; 1.56. стандартты операциялық процедуралар (бұдан әрі - СОП) - белгілі бір қызметті жүзеге асыруда біркелкілікке жеткізуге арналған толығырақ жазбаша нұсқаулықтар; 1.57. субъект (зерттеу субъектісі) - зерттелетін препаратты қабылдайтын топтың немесе бақылау тобының құрамындағы клиникалық зертеуге қатысатын жеке тұлға; 1.58. уәкілетті орган – дәрілік заттар мен медициналық бұйымдардың айналысы саласындағы мемлекеттік сараптама ұйымының (бұдан әрі – сараптама ұйымы) қорытындысы негізінде клиникалық зерттеу жүргізуге рұқсаттама беретін және инспекция жүргізетін дәрілік заттар мен медициналық бұйымдардың айналысы саласындағы мемлекеттік орган. 1.59. қауқарсыз зерттеу субъектілері – олардың зерттеуге қатысуға қатысты немесе қатысудан бас тартқан жағдайда иерархиядағы жоғары тұрған тұлғалардың санкциясы бойынша белгілі бір басымдықтарды күтуімен байланысты клиникалық зерттеуге қатысу үшін қамтылған тұлғалар.
	Тиісті клиникалық практика принциптері
	2.1. Клиникалық зерттеулер дүниежүзілік медициналық қауымдастығының 1964 жылғы Хельсинки декларациясында жазылған осы Стандартта және нормативтік талаптарда сипатталған этикалық принциптерге сәйкес жүргізілуі тиіс. 2.2. Зерттеу басталғанға дейін сараптама ұйымы болжамдалған (болжанған) қауіптер мен зерттеу субъектісі және қоғам үшін күтілетін пайдаға байланысты қолайсыздықтар арақатынасына бағалау жүргізілуі тиіс. Зерттеу тек күтілетін пайда қауіптен басым болғанда ғана басталып, жалғасуы мүмкін. 2.3. Зерттеу субъектілерінің құқықтары, қауіпсіздігі және амандығы бірінші деңгейлі мәнге ие және ғылым мен қоғамның мүдделерінен басым болуы тиіс. 2.4. Зерттелетін препарат туралы ақпарат (клиникаға дейінгі және клиникалық) болжамды клиникалық зерттеуді негіздеу үшін жеткілікті көлемде беріледі. 2.5. Клиникалық зерттеулер ғылыми талаптарға жауап беруі тиіс және хаттамада анық және толық сипатталуы керек. 2.6. Клиникалық зерттеу этика мәселелері жөніндегі комиссия мақұлдаған хаттамаға сәйкес жүргізіледі. 2.7. Субъектіге көрсетілетін медициналық көмек және медициналық сипаттағы шешімдер қабылдау үшін жауапкершілік зерттеуші-дәрігерге жүктеледі. 2.8. Зерттеу жүргізуге тартылатын барлық тұлғалардың өздеріне жүктелген тапсырмаларды орындау үшін тиісті білімі, дайындығы және тәжірибесі болуы тиіс. 2.9. Ерікті хабарланған келісім субъект зерттеуге қосылғанға дейін әрбір субъектіден алынады. 2.10. Клиникалық зерттеуде алынған ақпарат ұсынылуының, интерпретациясының және верификациясының дәлдігі мен дұрыстығы қамтамасыз етілетіндей күйде тіркелуі, берілуі және сақталуы тиіс. 2.11. Зерттеу субъектілерін сәйкестендіруге мүмкіндік беретін жазбалардың құпиялылығы нормативтік талаптарға сәйкес жеке өмірге қатысты құқықтың және құпиялылықтың қорғалуы сақтала отырып қамтамасыз етілуі тиіс. 2.12. Зерттелетін препараттарды өндіру және сақтау, сонымен қатар оларды қолдану Қазақстан Республикасының заңнамасы талаптарына сәйкес жүзеге асыру қажет. Зерттелетін препараттар бекітілген хаттамаға сәйкес қолданылуы қажет. 2.13. Зерттеудің әрбір аспектісінің сапасын қамтамасыз ету үшін тиісті жүйелер және операциялық процедуралар енгізілуі тиіс.
4	**Этика мәселелері жөніндегі комиссия**
	3.1. Міндеттері. 3.1.1. Этика мәселелері жөніндегі комиссия барлық зерттеу субъектілерінің құқықтарын, қауіпсіздігін және амандығын қорғайды. Қауқарсыз субъектілердің қатысуымен болатын зерттеулерге ерекше назар аударылуы тиіс. 3.1.2. Этика мәселелері жөніндегі комиссия қарауға келесі құжаттарды алуы тиіс: зерттеу хаттамасы (хаттамаға түзету);

хабарланған келісімнің жазбаша формасы және оның зерттеуде пайдалану үшін зерттеуші ұсынған келесі редакциялары;

субъектілерді зерттеуге қатыстыруға бағытталған әрекеттердің сипаттамасы, оның ішінде жарнамалық хабарландырулар арқылы;

субъектілерге ұсынылатын жазбаша материалдар;

зерттеуші брошюрасы;

қауіпсіздікке қатысты белгілі ақпарат;

зерттеу субъектілеріне төлемдер және өтемдер туралы ақпарат;

зерттеуші резюмесінің ағымдағы редакциясы және (немесе) оның біліктілігін растайтын басқа да материалдар;

материалдарға этикалық және өнегелік-құқықтық бағалау жүргізуге қажетті қосымша құжаттар.

Этика мәселелері жөніндегі комиссия ұсынылған клиникалық зерттеулер жүргізу туралы мәселені тиісті мерзімде қарастыруы және зерттеуді, қаралған құжаттарды және келесі ықтимал шешімдерді шығару кезінде анық сәйкестендіре отырып жазбаша түрде қорытынды беруі тиіс:

зерттеу жүргізуге қорытындыны мақұлдау немесе беру;

зерттеу жүргізуге қорытындыны мақұлдау немесе беру алынғанға дейін ұсынылған құжаттамаға өзгертулер енгізу туралы талаптар;

зерттеу жүргізуге қорытындыны мақұлдау немесе беруден бас тарту;

зерттеу жүргізуге қорытындыны мақұлдау немесе беруден бұрын жасалған тоқтату/тоқтата тұру.

3.1.3. Этика мәселелері жөніндегі комиссия зерттеуші резюмесінің ағымдағы редакциясы және (немесе) этика мәселелері жөніндегі комиссия сұратқан басқа тиісті құжаттамасы негізінде зерттеуші біліктілігінің ұсынылған зерттеуге сәйкестігін бағалайды.

3.1.4. Этика мәселелері жөніндегі комиссия әрбір ағымдағы зерттеу құжаттамасын зерттеу субъектілері ұшырайтын қауіп деңгейіне байланысты жиілікпен, бірақ жылына кемінде бір рет қарайды.

3.1.5. Этика мәселелері жөніндегі комиссия белгілі бір жағдайларда зерттеу субъектілерінің құқықтары мен денсаулығын қорғау үшін, сонымен қатар субъектілердің қауіпсіздігінің кепілдігі үшін қосымша мәліметтер ұсынуды талап етуі мүмкін.

3.1.6. Субъектінің емдеуге қатысты емес зерттеуге қатысуға келісімді оның заңды өкілі берген жағдайда Этика мәселелері жөніндегі комиссия ұсынылған хаттама және (немесе) басқа құжаттама клиникалық мәселелерді толығымен сипаттайтынына және осындай клиникалық зерттеулерге тиісті этикалық және қолданыстағы нормативтік талаптарды қанағаттандыратынына көз жеткізуі тиіс.

3.1.7. Егер хаттама зерттеу субъектісінің немесе оның заңды өкілінің зерттеуге қатысуға келсімін алу субъект зерттеуге кіргізілген сәтке дейін мүмкін еместігін көрсетсе Этика мәселелері жөніндегі комиссия ұсынылған хаттама және (немесе) басқа құжаттама клиникалық мәселелерді толығымен сипаттайтынына және осындай клиникалық зерттеулерге тиісті этикалық және қолданыстағы нормативтік талаптарды қанағаттандыратынына көз жеткізуі тиіс.

3.1.8. Этика мәселелері жөніндегі комиссия негізсіз қызығушылықтың немесе зерттеу субъектілерін мәжбүрлеудің жоқтығына көз жеткізу үшін зерттеу субъектісіне берілетін төлемнің өлшемін және тәртібін қарастырады. Субъектіге берілетін төлемнің өлшемі олардың сынаққа қатысуымен пропорционалды болуы тиіс және субъект зерттеуді толығымен аяқтады ма жоқ па, соған ғана байланысты болмауы тиіс.

3.1.9. Этика мәселелері жөніндегі комиссия зерттеу субъектісіне берілетін төлемге қатысты ақпарат, оған қоса төлем тәсілдері, өлшемі және тәртібі хабарланған келісімнің жазбаша формасында және кез келген басқа да субъектіге ұсынылатын материалдарда баяндалған. Төлемнің өлшемі қандай тәсілмен анықталғаны көрсетілуі тиіс.

3.2. Жұмыс құрамы, функциялары және тәртібі.

3.2.1. Этика мәселелері жөніндегі комиссия құрамына қажетті біліктілігі және жоспарланып отырған зерттеудің ғылыми, медициналық және этикалық аспектілерін қарау және сараптамалық бағалау бойынша жиынтығында тәжірибесі бар тұлғалардың жеткілікті мөлшері кіруі тиіс. Этика мәселелері жөніндегі комиссия құрамына мыналарды қосу ұсынылады:

1) кемінде бес адам;

2) жоқ дегенде, ғылыми зерттеу (қызмет) саласында маманданбаған бір адам;

	3) жоқ дегенде, зерттеу жүргізілетін медициналық мекеменің немесе зерттеу орталығының қызметкері болып табылмайтын бір адам. Зерттеушінің немесе зерттеу демеушінің қызметкері болып табылмайтын Этика мәселелері жөніндегі комиссия мүшелері ғана клиникалық зерттеу жүргізуге байланысты мәселелерге дауыс беруге (талқылауға) қатыса алады. Этика мәселелері жөніндегі комиссия біліктілігін көрсете отырып өз мүшелерінің тізімін жүргізуі тиіс. 3.2.2. Этика мәселелері жөніндегі комиссия қызметті құжатпен ресімделген жұмыс процедураларына сәйкес жүзеге асыруы, өз жұмысын құжаттап, отырыс хаттамаларын жүргізуі қажет. 3.2.3. Этика мәселелері жөніндегі комиссия жұмыс процедураларымен анықталған кворум болған жағдайда ресми отырыстарда шешімдер қабылдайды. 3.2.4. Зерттеу және талқылау бойынша құжаттаманы қарауға тікелей қатысқан Этика мәселелері жөніндегі комиссия мүшелері ғана дауыс беруге қатыса алады/өз пікірін және/немесе ұсыныстарын айта алады. 3.2.5. Зерттеуші зерттеудің кез келген аспектілері бойынша ақпарат ұсына алады, бірақ Этика мәселелері жөніндегі комиссиядағы пікірталастарға немесе дауыс беруге/пікірін білдіруге қатыса алмайды. 3.2.6. Этика мәселелері жөніндегі комиссия арнайы мәселелер бойынша тәуелсіз сарапшылардың көмегіне жүгінуі мүмкін. 3.3. Процедуралар. Этика мәселелері жөніндегі комиссия төмендегілерді регламенттейтін стандартты жұмыс процедураларын әзірлеуі, құжатпен ресімдеуі және сақтауы тиіс: 3.3.1. Оның құрамын (мүшелердің тегі және біліктілігі) және оны құраған органды. 3.3.2. Отырысты тағайындау, оның мүшелеріне алдағы отырыстар туралы хабарлау, сонымен қатар отырыстарды ұйымдастыру тәртібі. 3.3.3. Зерттеу бойынша құжаттаманы бастапқы және келесі қарастыру тәртібі. 3.3.4. Зерттеу бойынша құжаттаманы келесі қарастыру кезеңділігі. 3.3.5. Этика мәселелері жөніндегі комиссия мақұлдауын (қорытындысын) алып алған ағымдағы зерттеулерде аздаған өзгеріс(тер) болған жағдайда қорытындыны мақұлдау/беру үшін нормативтік талаптарға сәйкес құжаттаманы қараудың жеделдетілген тәртібі. 3.3.6. Этика мәселелері жөніндегі комиссия зерттеу жүргізуге жазбаша мақұлдау (қорытынды) бергенге дейін субъектілерді зерттеуге қосуға жол бермеушілік. 3.3.7. Өзгерістер зерттеу субъектілеріне төнетін тікелей қауіптерді жоюға бағытталған жағдайларды немесе өзгерістер тек зерттеудің әкімшілік және материалдық-техникалық аспектілеріне қатысты болған жағдайларды қоспағанда, Этика мәселелері жөніндегі комиссиямен тиісті түзетулерін алдын ала жазбаша мақұлдаусыз/қорытындысыз хаттамадан ауытқу немесе оның өзгеруіне жол бермеушілік. 3.3.8. Зерттеушінің міндеті Этика мәселелері жөніндегі комиссияға дереу хабарлау: 1) зерттеу субъектілеріне төнетін тікелей қауіптерді жою үшін өндірілген хаттамадан ауытқулар немесе хаттамадағы өзгерістер туралы; 2) субъектілер үшін қауіпті ұлғайтатын және (немесе) зерттеу жүргізуге едәуір ықпал ететін өзгерістер туралы; 3) барлық болжамдалмаған күрделі жағымсыз дәрілік реакциялар туралы; 4) субъектілерге төнетін қауіптің өсуі немесе зерттеу барысына жағымсыз ықпал етуі туралы қуәландыруы мүмкін жаңа деректер туралы. 3.3.9. Этика мәселелері жөніндегі комиссияның міндеті дереу жазбаша түрде зерттеушіге (медициналық ұйымға) хабарлау: 1) зерттеуге қатысты өз шешімдері (қорытындылары) туралы; 2) шешімдер (қорытындылар) қабылдау себептері туралы; 3) шешімдерге (қорытындыларға) шағымдану тәртібі (процедуралары) туралы. 3.4. Этика мәселелері жөніндегі комиссия зерттеуге қатысты құжаттаманы зерттеу аяқталғаннан кейін кемінде 3 жыл бойы сақтауы және оны уәкілетті органдардың талаптары бойынша ұсынуы қажет.
4	**3. Зерттеуші**
	4.1. Зерттеушінің біліктілігі және міндеттері.

4.1.1. Зерттеушінің клиникалық зерттеу тиісті түрде жүргізілуі үшін жауапкершілікті өзіне қабылдауға мүмкіндік беретін тиісті біліктілігі, білімі, кәсіби дайындығы және тәжірибесі бар. Зерттеушінің біліктілігі қолданыстағы нормативтік талаптарға сай келеді және ағымдағы резюмеге және (немесе) демеуші, Этика мәселелері жөніндегі комиссия және (немесе) сараптама ұйымы сұрастыратын басқа да құжаттармен расталады.

4.1.2. Зерттеуші хаттамада, зерттеуші Брошюрасының ағымдағы редакциясында, препараттың қолдану жөніндегі нұсқаулығында және демеуші ұсынған басқа да ақпараттармен мұқият танысуы қажет.

4.1.3. Зерттеуші осы Стандартты және нормативтік талаптарды біледі және сақтайды.

4.1.4. Зерттеуші (медициналық ұйым) демеушінің мониторинг және аудит жүргізуіне, уәкілетті органдардың инспекцияларына көмек береді.

4.1.5. Зерттеуші өзінің тапсырмасы бойынша зерттеу шеңберінде белгілі бір қызметті жүзеге асыратын қажетті білкітілікке ие тұлғалардың тізімін жүргізеді.

4.2. Зерттеу орталығының тиісті ресурстары.

4.2.1. Зерттеуші айтылған кезең ішінде іріктеу критерийлеріне сай келетін зерттеу субъектілерінің қажетті мөлшерін жинау мүмкіндігін көрсетеді.

4.2.2. Зерттеушіде зерттеуді айтылған кезең ішінде тиісті түрде жүргізу және аяқтау үшін жеткілікті уақыт болады.

4.2.3. Зерттеушіде осы зерттеуді тиісті және қауіпсіз түрде жүргізу үшін зерттеу кезеңінде жеткілікті мөлшердегі білікті қызметкерлер мен материалдық ресурстар (орынжай, жабдық) болады.

4.2.4. Зерттеуші клиникалық зерттеуде жұмыспен айналысатын барлық қызметкерлердің хаттаманы және зерттелетін препарат туралы ақпаратты, сонымен қатар өз функцияларын және міндеттерін жақсы меңгеруіне жауап береді.

4.3. Зерттеу субъектілеріне медициналық көмек көрсету.

4.3.1. Зерттеуші немесе бірлескен зерттеуші болып табылатын білікті дәрігер зерттеу шеңберінде қабылданатын барлық медициналық сипаттағы шешімдер үшін жауапты.

4.3.2. Субъект зерттеуге қатысу уақытында және аяқталғанда зерттеуші (медициналық ұйым) зертханалық көрсеткіштердегі клиникалық тұрғыдан маңызды өзгерістерді қоса, зерттеуге байланысты кез келген жағымсыз құбылыстар болғанда субъектіге қажетті медициналық көмек көрсету тиіс. Зерттеуші (медициналық ұйым) зерттеушіге белгілі болған медициналық көмекті талап ететін интеркуррентті аурулар туралы субъектіге хабарлайды.

4.3.3. Зерттеушіге, егер болса емдеуші дәрігерге оған хабарлауға субъект қарсы болмаған жағдайда зерттеуде субъектінің қатысуы туралы хабарлайды.

4.3.4. Субъект өзін зерттеуге қатысуды уақытынан бұрын тоқтатуына ұйытқы болған себептер туралы хабарлауға міндетті болмаса да зерттеуші субъект құқықтарына толық құрмет көрсете отырып бұл себептерді анықтауға тырысады.

4.4. Этика мәселелері жөніндегі комиссиямен байланыс.

4.4.1. Зерттеуді бастар алдында зерттеуші (медициналық ұйым) Этика мәселелері жөніндегі комиссияның зерттеу хаттамасы бойынша жазбаша және күні қойылған мақұлдауын (қорытындысын), хабарланған келісімнің және оның келесі редакцияларының, субъектілерді зерттеуге қатысуға тартуға бағытталған шаралардың жазбаша формасын және субъектіге ұсынылуы жоспарланған кез келген басқа да жазбаша материалдарды алады.

4.4.2. Басқа құжаттармен бірге зерттеуші (медициналық ұйым) Этика мәселелері жөніндегі комиссияға ЗБ соңғы редакциясын ұсынуы тиіс. Егер ЗБ зерттеу барысында толықтырылса зерттеуші (медициналық ұйым) Этика мәселелері жөніндегі комиссияға ЗБ жаңа редакциясын ұсынады.

4.4.3. Зерттеу кезінде зерттеуші (медициналық ұйым) Этика мәселелері жөніндегі комиссияға қарауға жататын барлық құжаттарды ұсынады.

4.5. Зерттеу хаттамасын сақтау.

4.5.1. Зерттеуші (медициналық ұйым) демеушімен келісілген хаттамаға сәйкес және қажеттілігінде Этика мәселелері жөніндегі комиссиямен рұқсат етілген (мақұлданған) зерттеулер жүргізеді. Уағдаластықты растау үшін зерттеуші (медициналық ұйым) және демеуші хаттамаға немесе жеке шартқа қол қояды.

4.5.2. Зерттеуші хаттамадан зерттеу субъектісіне төнетін тікелей қауіпті жою қажет жағдайларды және өзгерістер тек әкімшілік немесе техникалық аспектілерге ғана қатысты жағдайларды қоспағанда

ауытқымауы немесе оған демеушінің келісімінсіз және хаттамаға түзетуге қатысты Этика мәселелері жөніндегі комиссияның алдын ала қарауынсыз және құжатпен ресімделген мақұлдаусыз (қорытындысыз) өзгерістер енгізбейді.

4.5.3. Зерттеуші немесе ол тағайындаған тұлға бекітілген хаттамаға қатысты кез келген ауытқуды түсіндіруі және құжатпен ресімдейді.

4.5.4. Зерттеуші Этика мәселелері жөніндегі комиссия алдын ала мақұлдауынсыз/қорытындысынсыз зерттеу субъектісіне төнетін тікелей қауіпті жою үшін хаттамадан ауытқуы және оған өзгерістер енгізуі мүмкін. Қысқа мерзімдерде себептері көрсетілген ауытқулар мен өзгерістердің сипаттамасы және қажет жағдайда ұсынылған хаттамаға ауытқулар мында жолдануы тиіс:

1) қарау және мақұлдау (қорытындыны беру) үшін Этика мәселелері жөніндегі комиссияға;

2) келісу үшін демеушіге;

3) сараптама ұйымына.

4.6. Зерттелетін препараттар.

4.6.1. Зерттеуші немесе медициналық ұйым зерттеу орталығында зерттелетін препараттардың есепке алынуын қамтамасыз етеді.

4.6.2. Зерттеуші немесе медициналық ұйым зерттелетін препараттардың зерттеу орталығында есепке алу бойынша зерттеушінің медициналық ұйымның кейбір немесе барлық міндеттерін дәріхана қызметкеріне (провизорға) немесе зерттеушінің немесе медициналық ұйымның бақылауындағы өзге тұлғаға тапсырады.

4.6.3. Зерттеуші немесе медициналық ұйым және (немесе) дәріхана қызметкері (провизор) немесе зерттеуші/ұйым уәкіл еткен өзге тұлға препараттардың клиникалық базаға жеткізілуін, олардың орталықтағы нақты санын, әрбір субъектімен пайдаланылуын, сонымен қатар демеушіге қайтарылуын немесе пайдаланылмаған препараттарды басқаша қолданылуын есепке алады. Есепке алу жөніндегі жазбаларға күні, саны, партия/серия нөмірлері, жарамдылық мерзімі зерттелетін препараттар мен зерттеу субъектілерінің бірегей кодтары кіреді. Зерттеуші субъектілер зерттелетін препараттарды хаттамада қарастырылған дозаларда, демеушіден алынған зерттелетін препараттардың жалпы санымен келісілген мөлшерде қабылдағанын растайтын жазбаларды жүргізеді.

4.6.4. Зерттелетін препараттар демеушінің нұсқаулықтарына және нормативтік талаптарға сәйкес сақталуы тиіс.

4.6.5. Зерттеуші зерттелетін препараттардың тек бекітілген хаттамаға сәйкес пайдаланылуын қамтамасыз етеді.

4.6.6. Зерттеуші немесе зерттеуші/медициналық мекеме уәкіл еткен тұлға әрбір субъектіге зерттелетін препараттарды қолдану қағидаларын түсіндіреді және тиісті уақыт аралығынан соң (зерттеуге байланысты) әрбір субъектінің осы нұсқаулықтарды орындауын тексеріп отырады.

4.7. Рандомизация және кодты ашу.

Зерттеуші зерттеуде қарастырылған рандомизация әдістемесін орындайды, егер ондай болса, және тек хаттамамен сәйкестікте кодтың ашылуын қамтамасыз етеді. Егер зерттеу жасырын тәсілмен жүргізіліп жатса зерттеуші зерттелетін препараттар кодының кез келген уақытынан бұрын ашылуын дереу құжатпен ресімдейді және демеушіге түсіндіреді.

4.8. Зерттеу субъектісінің хабарланған келісімі.

4.8.1. Хабарланған келісімді алу және құжатпен ресімдеу кезінде зерттеуші нормативтік талаптарды орындайды, осы Стандарттар мен Дүниежүзілік медициналық қауымдастықтың 1964 жылғы Хельсинки декларациясында жазылған этикалық принциптерді ұстанады. Зерттеу басталғанға дейін зерттеуші хабарланған келісімнің және субъектілерге ұсынылатын кез келген басқа да жазбаша материалдардың жазбаша формасының Этика мәселелері жөніндегі комиссияның жазбаша мақұлдауын (қорытындысын) алуы керек.

4.8.2. Хабарланған келісімнің және субъектілерге ұсынылатын кез келген басқа да жазбаша материалдардың жазбаша формасын субъектінің келісуі үшін елеулі болуы мүмкін жаңа маңызды ақпараттың пайда болуына қарай толықтыру/түзету керек. Хабарланған келісімнің кез келген толықтырылған/түзетілген жазбаша формасы және кез келген басқа субъектілерге ұсынылатын кез келген басқа да жазбаша материалдар зерттеуде пайдаланылғанға дейін Этика мәселелері жөніндегі

комиссиямен рұқсат етіледі/мақұлданады, содан кейін олар субъект немесе оның заңды тұлғасының назарына ұсынылады және субъектің зерттеуге ары қарай қатысуы жөнінде шешіміне әсер етеді. Осы ақпаратты беру фактісі құжатпен ресімделеді.

4.8.3. Зерттеуші де, зерттеумен айналысатын басқа тұлғалар да субъектіні зерттеуге қатысуға немесе қатысуын жалғастыруға көндіру мақсатында оны мәжбүрлемейді немесе өзге де ретсіз ықпал ету тәсілдерін пайдаланбайды.

4.8.4. Зерттеу туралы ауызша ақпаратта да, жазбаша материалдарда да, оған қоса хабарланған келісімнің/пациенттің ақпарат парақшасының жазбаша формасында да субъектіні немесе оның заңды өкілін заңды құқықтарынан бас тартуға тікелей немесе жанама көндіретін тұжырымдамалар, сонымен қатар зерттеушіні, медициналық ұйымды, демеушіні немесе олардың өкілдерін салғырттықтары үшін жауапкершіліктен тікелей немесе жанама босататын тұжырымдамалар қамтылмайды.

4.8.5. Зерттеуші немесе ол тағайындаған тұлға субъектіні немесе оның заңды өкілін зерттеудің барлық маңызды аспектілері туралы толық түрде хабарламамен қамтамасыз етеді, оның ішінде зерттеу туралы жазбаша ақпаратпен және Этика мәселелері жөніндегі комиссияның мақұлдауымен немесе оң қорытындымен таныстырады.

4.8.6. Зерттеу туралы ауызша және жазбаша ақпарат, оған қоса арнайы терминдер пайдаланылмаған хабарланған келісімнің жазбаша формасы ұсынылады және ол субъектіге немесе, тиісті жағдайларда, оның заңды өкіліне және егер талап етілсе мүдделі емес куәгерге түсінікті.

4.8.7. Хабарланған келісімді алу алдында зерттеуші немесе ол тағайындаған тұлға субъектіге немесе оның заңды өкіліне зерттеу туралы толығырақ ақпарат алу үшін және онда қатысу немесе ондай қатысудан бас тарту туралы шешім қабылдау үшін жеткілікті мөлшердегі уақыт және мүмкіндік ұсынылады. Субъект немесе оның заңды өкілі зерттеу туралы барлық мәселелерге түгелімен жауап алады.

4.8.8. Зерттеуге қатысу басталғанға дейін субъект немесе оның заңды өкілі, сонымен қатар түсіндіру сұхбатын жүргізген тұлға хабарланған келісімнің жазбаша формасына қолын және өз қолымен күнін қояды.

4.8.9. Егер субъект немесе оның заңды өкілі оқуға қабілетсіз болса онда бүкіл түсіндіру сұхбаты барысында мүдделі емес куәгер қатысады. Субъектіге немесе оның заңды өкіліне хабарланған келісімнің жазбаша формасын және субъектіге ұсынылатын басқа да жазбаша материалдарды оқып, түсіндіргеннен кейін және субъект немесе оның заңды өкілі субъектінің зерттеуге қатысуға ауызша келісім бергеннен, егер қабілетті болса хабарланған келісімнің жазбаша формасына қолын және өз қолымен күнін қойғаннан кейін куәгер оған қолын және өз қолымен күнін қояды. Келісім формасына қол қоя отырып куәгер келісім формасында/пациенттің ақпарат парақшасында және барлық басқа жазбаша материалдарда қамтылатын ақпаратты субъект немесе оның заңды өкілі өз еркімен дәл түсіндіргенін және түсінікті болғанын растайды.

4.8.10. Түсіндіру сұхбаты барысында, сондай-ақ хабарланған келісімнің жазбаша формасында немесе пациенттің ақпарат парақшасында, сонымен қатар субъектіге ұсынылатын басқа да жазбаша материалдарда төмендегілер түсіндірілуі тиіс:

1) зерттеу эксперименттік сипатқа ие;

2) зерттеу мақсаты;

3) зерттеу процесіндегі зерттелетін емдеу тәсілі және емдеу топтарының біріне кездейсоқ бөліну ықтималдылығы;

4) зерттеу процедуралары, оған қоса барлық инвазивтік процедуралар;

5) субъектінің міндеттері;

6) эксперименттік зерттеу аспектілері;

7) күтілетін қауіп немесе субъект үшін, сонымен қатар, тиісті жағдайларда, эмбрион, ұрық немесе емшектегі бала үшін қолайсыздықтар;

8) күтілетін тиімділік және (немесе) пайда, егер пайдалар медициналық тұрғыдан болжамданбаса, онда субъект бұл туралы құлақтандырылуы тиіс;

9) зерттеуде қарастырылғандардан бөлек субъектіге қолжетімді болуы мүмкін өзге де емдеу процедуралары мен тәсілдері, сонымен қатар олардың маңызды потенциалды тиімділігі және (немесе) пайдасы, сонымен қатар қауіп;

10) зерттеуге қатысу нәтижесінде денсаулығына зиян келген жағдайда субъектіге өтем және (немесе) қолжетімді ем;

11) субъектіге оның зерттеуге қатысқаны үшін төлемдердің жоспарланған өлшемі, егер қарастырылған болса;

12) егер мұндайлар күтілсе, зерттеуге қатысумен байланысты субъектінің жоспарланған шығындары;

13) субъектінің зерттеуге қатысуы ерікті болып табылады және ол қатысудан бас тартуы немесе зерттеуден кез келген сәтте өзі үшін қандай да бір санкцияларсыз немесе тиісті тиімділіктерді жоғалтпай бас тарта алады;

14) мониторларда, аудиторларда, Этика мәселелері жөніндегі комиссия және уәкілетті органдарда заңнамада жол берілетін шамада клиникалық зерттеу процедураларын және (немесе) деректерді тексеру үшін түпнұсқа медициналық жазбаларға тікелей рұқсат болады, бұл ретте субъект деректерін бұзбайды. Субъект немесе оның заңды өкілі хабарланған келісімнің жазбаша формасына қол қоя отырып мұндай қолжетімділікке рұқсат береді;

15) субъектіні сәйкестендіретін жазбалар құпия сақталатын болады және осы Стандартпен және нормативті талаптармен жол берілетін шамада ғана ашылуы мүмкін. Зерттеу нәтижелерін жариялау кезінде субъект деректерінің құпиялылығы сақталатын болады;

16) субъект немесе оның заңды өкілі субъектінің зерттеуге қатысуды жалғастыруға ынталануына ықпал етуге қабілетті ақпаратпен мақұлдануы бойынша танысатын болады;

17) зерттеу және зерттеу субъектілерінің құқықтары туралы қосымша ақпарат алу үшін жүгінуге болатын тұлғалар, сонымен қатар зерттеуге қатысу нәтижесінде субъектінің денсаулығына зиян келген жағдайда;

18) субъектінің зерттеуге қатысуы тоқтатылуы мүмкін ықтимал жағдайлар және (немесе) себептер;

19) субъектінің зерттеуде қатысуының болжамды ұзақтығы;

20) зерттеуге қосу болжамдалып отырған субъектілердің шамамен алғандағы саны;

4.8.11. Зерттеуге қосу алдында субъект немесе оның заңды өкілі хабарланған келісімнің жазбаша формасының және субъектіге ұсынылатын барлық басқа да жазбаша материалдардың қолы және күні қойылған данасын алуы тиіс. Субъектінің зерттеуге қатысу уақытында субъект немесе оның заңды өкілі хабарланған келісім формасының барлық келесі редакцияларының қолы және күні қойылған даналарын және субъектіге ұсынылатын басқа да жазбаша материалдарға қатысты түзетулердің барлық көшірмелерін алуы тиіс.

4.8.12. Егер клиникалық зерттеуде заңды өкілдерінің келісімі негізінде ғана зерттеуге қосылуы мүмкін субъектілер-кәмелетке толмағандар, айқын ақыл кемістігі бар пациенттер қатысатын болса онда субъект өзінің бұл ақпаратты түсіну қабілетіне сәйкес зерттеу туралы хабардар болуы тиіс және, егер субъект қабілетті болса ол хабарланған келісімнің жазбаша формасына қол және өз қолымен күнін қоюы тиіс.

4.8.13. Емдеуге байланысты емес зерттеуге хабарланған келісімнің жазбаша формасына өз қолымен қолын және күнін қоятын және (немесе) өз келісімін заңды өкілінің көмегімен расстайтын субъектілер ғана қамтылады.

4.8.14. Емдеуге байланысты емес зерттеулерге субъектілер олардың заңды өкілдерінің келісімімен келесі жағдайларды сақтағанда қосылуы мүмкін:

1) зерттеу мақсаттарына өз келісімін жеке бере алатын субъектілердің қатысуымен зерттеу арқылы жету мүмкін емес;

2) субъектілер үшін күтілетін қауіп мардымсыз;

3) субъектінің денсаулығына теріс ықпал жоққа шығарылған және мардымсыз;

4) зерттеу заңнамамен тыйым салынбаған;

5) Мұндай субъектілерді қосу үшін осы аспектіні ескеретін Этика мәселелері жөніндегі комиссияның арнайы мақұлдауы/қорытындысы сұралуы керек;

Осындай зерттеулер емделуі үшін зерттелетін препарат тағайындалатын ауруы бар пациенттердің қатысуымен жүргізіледі. Субъектілер мұндай зерттеулерде аса мұқият қадағалауда болуы тиіс және олардың қатысуы егер олар шамадан тыс жайсыздық сезінеді деп ойлауға негіз болса тоқтатылуы керек .

4.8.15. Зерттеуге қосқанға дейін субъектінің өзінің келісімін алу мүмкін болмайтын шұғыл жағдайларда ол егер болса оның заңды өкілінен сұралуы тиіс. Егер субъектінің өзінің алдын ала келісімі мүмкін

болмаса және оның заңды өкілі жоқ болса субъектіні зерттеуге қосу үшін хаттамада және (немесе) басқа да құжаттарда қарастырылған және Этика мәселелері жөніндегі комиссия рұқсат берген/ мақұлдаған субъект құқықтарының, қауіпсіздігінің және амандығының қорғалуына бағытталған, сонымен қатар нормативтік талаптарға сәйкестігін қамтамасыз ететін шаралар қабылдануы тиіс. Субъект немесе оның заңды өкілі қысқа мерзімде зерттеу туралы хабарлануы тиіс және одан зерттеуге қатысуды жалғастыруға келісім, сонымен қатар тиісті басқа келісім сұралуы тиіс.

4.9. Құжаттама және есептілік.

4.9.1. Зерттеуші ЖТК және барлық талап етілетін есептерде қамтылған деректердің дұрыстығын, толықтығын, анықтығын және демеушіге ұсынылудың уақытында болуын қамтамасыз етеді.

4.9.2. ЖТК деректері өздері көшірілген бастапқы құжаттамға сай болады, бар айырмашылықтар түсіндіріледі.

4.9.3. ЖТК кез келген өзгертулер немесе түзетулер қолы, күні қойылады, түсіндіріледі және бастапқы жазбаны жасырмайды, яғни "құжат ізі" сақталады; бұл жазбаша, сондай-ақ электрондық өзгертулерге де немесе түзетулерге де қатысты. Демеуші зерттеушілерге және (немесе) олардың уәкілетті өкілдеріне мұндай түзетулердің ресімделу тәртібі туралы нұсқаулық ұсынуы тиіс. Демеушіде ЖТК-дағы оның уәкілетті өкілі енгізген өзгертулер мен толықтыруларды қарастыратын жазбаша процедуралар болуы керек, олар құжатпен ресімделеді, қажетті болып табылады және зерттеушімен мақұлданады. Зерттеушіде бұл өзгертулер мен түзетулер туралы жазбалар сақталады.

4.9.4. Зерттеуші/медициналық мекеме осы Стандарттың 8 тарауына және нормативтік талаптарға сәйкес зерттеу бойынша құжаттама жүргізуі тиіс. Зерттеуші/медициналық мекемелермен бұл құжаттарды кездейсоқ немесе уақытынан бұрын жойылуын болдырмайтын шаралар қабылданады.

4.9.5. Негізгі құжаттар препаратты Қазақстан Республикасында тіркеуге соңғы өтінімді бекіткеннен кейін кемінде екі жыл және өтінімдердің ешқайсысы қарауда болып табылмағанша немесе жаңа өтінімдер жоспарланбағанша немесе зерттелетін препараттың клиникалық әзірленуі ресми тоқтатылғаннан кейін кемінде екі жыл сақталады. Бұл құжаттар, егер бұл нормативтік талаптарда немесе демеушімен шартта қарастырылса біршама ұзақ уақыт сақталуы тиіс. Демеушінің жауапкершілігі құжаттаманың сақтау мерзімі өткендігі туралы зерттеушіге/медициналық мекемеге хабарлау болып табылады.

4.9.6. Зерттеудің қаржылық аспектілері демеуші мен зерттеуші/ұйым арасындағы шартта баяндалады.

4.9.7. Монитордың, аудитордың, Этика мәселелері жөніндегі комиссия немесе уәкілетті органның сұранымы бойынша зерттеуші/медициналық мекеме зерттеуге қатысты барлық жазбаларға тікелей рұқсатты қамтамасыз етуі қажет.

4.10. Зерттеу барысы туралы есептер.

4.10.1. Зерттеуші жыл сайын немесе мұны Этика мәселелері жөніндегі комиссия талап етсе жиірек зерттеу барысы туралы қысқаша жазбаша есептер ұсынуы тиіс.

4.10.2. Зерттеуші демеушіге, Этика мәселелері жөніндегі комиссияға және тиісті жағдайларда ұйымға зерттеу жүргізуге елеулі ықпал ететін және және (немесе) субъектілер үшін қауіпті ұлғайтатын кез келген өзгерістер туралы жазбаша есептерді дереу ұсынуы тиіс.

4.11. Қауіпсіздік бойынша ақпарат ұсыну.

4.11.1. Барлық елеулі жағымсыз құбылыстар (ары қарай-ЕЖҚ) туралы дереу демеушіге хабарлау қажет, бұған хаттамада немесе басқа құжатта шұғыл хабарлауды талап етпейді деп белгіленген ЕЖҚ жатпайды . Бастапқы шұғыл хабарламадан кейін қысқа мерзімдерде толық жазбаша хабарлама ұсыну қажет. Бастапқы және келесі есептер зерттеу субъектілерін олардың аты, дербес сәйкестендіру нөмірі және (немесе) мекенжайы бойынша емес, оларға берілген бірегей кодтар бойынша сәйкестендіруі тиіс. Зерттеушімен уәкілетті органдарға және Этика мәселелері жөніндегі комиссияға болжанбаған елеулі жағымсыз реакциялар туралы хабарлама ұсыну тәртібін белгілейтін нормативтік талаптар және 3 қосымшаның талаптары да сақталады.

4.11.2. Барлық жағымсыз құбылыстар және (немесе) хаттамада қауіпсіздікті бағалау үшін критикалық деп анықталған зертханалық көрсеткіштердің нормадан ауытқулары туралы демеушіге хабарламаларды ұсыну талаптарына сәйкес және демеуші хаттамада белгіленген мерзімде хабарлау қажет.

4.11.3. Өлім туралы хабарламалар кезінде зерттеуші демеушінің, уәкілетті органның, сараптама ұйымының және Этика мәселелері жөніндегі комиссияның сұранымы бойынша кез келген қосымша ақпарат – ашу хаттамасы және өлім туралы эпикриз ұсынады.

4.12. Зерттеуді уақытынан бұрын тоқтату немесе уақытша тоқтату.

Егер қандай да бір себеп бойынша зерттеу уақытынан бұрын тоқтатылса немесе уақытша тоқтатылса зерттеуші/медициналық мекеме зерттеу субъектілеріне тез хабарлайды, оларға тиісті ем және қадағалау қамтамасыз етеді, және егер нормативтік талаптарда қарастырылса уәкілетті органдарға хабарлайды.

4.12.1. Егер зерттеуші демеушінің алдын ала келісімінсіз зерттеуді уақытынан бұрын тоқтатса немесе уақытша тоқтатса ол бұл туралы медициналық мекемеге хабарлауы тиіс, онда зерттеуші де/медициналық мекеме де бұл туралы демеушіге және Этика мәселелері жөніндегі комиссияға дереу хабарланады және демеуші мен Этика мәселелері жөніндегі комиссияға зерттеудің уақытынан бұрын тоқтатылу немесе уақытша тоқтатылу себептерін жазбаша толығырақ түсіндірме ұсынылады.

4.12.2. Егер демеуші зерттеуді тоқтатса немесе уақытша тоқтатса, зерттеуші бұл туралы медициналық мекемеге хабарлауы тиіс, онда зерттеуші де/медициналық мекеме де бұл туралы Этика мәселелері жөніндегі комиссияға дереу хабарланады және Этика мәселелері жөніндегі комиссияға зерттеудің уақытынан бұрын тоқтатылу немесе уақытша тоқтатылу себептерін жазбаша толығырақ түсіндірме ұсынылады.

4.12.3. Егер Этика мәселелері жөніндегі комиссия зерттеу жүргізу бойынша мақұлдауды (қорытындыны) түбегейлі немесе уақытша кері қайтарады зерттеуші бұл туралы медициналық мекемеге хабарлауы тиіс, онда зерттеуші де (медициналық ұйым) бұл туралы демеушіге дереу хабарланады және демеушіге зерттеудің уақытынан бұрын тоқтатылу немесе уақытша тоқтатылу себептерін жазбаша толығырақ түсіндірме ұсынылады.

4.13. Зерттеушінің соңғы есебі.

Егер талап етілсе, зерттеу аяқталғанда зерттеуші бұл туралы ұйымға хабарлауы қажет; зерттеуші (медициналық ұйым) Этика мәселелері жөніндегі комиссияға зерттеу қорытындылары туралы қысқаша есепті, сонымен қатар сараптама ұйымы талап еткен есептерді ұсынуы тиіс.

6 **4. Демеуші**

5.1. Сапаны қамтамасыз ету және сапаны бақылау.

5.1.1. Демеуші сапаны қамтамасыз ету және бақылау жүйелерін хаттамаға, осы Стандартқа және нормативтік талаптарға сәйкес зерттеу жүргізуді, деректерді жинауды, тіркеуді және ұсынуды қамтамасыз ететін жазбаша стандартты операциялық процедуралармен (бұдан әрі - СОП) енгізеді және қолдайды.

5.1.2. Демеуші демеушінің мониторингілеуі және аудиттеуі, сонымен қатар уәкілетті органдардың инспекциялауы мақсатында зерттеуде қатысатын барлық орталықтарға, барлық бастапқы деректерге (құжаттарға) және есептерге тікелей қолжетімділік ұсынуға барлық қатысатын тараптардың келісімдерін алуды қамтамасыз етеді.

5.1.3. Сапаны бақылауды деректермен жұмыс істеудің барлық кезеңдерінде олардың сенімділігі мен өңдеу дұрыстығын қамтамасыз ету мақсатында жүзеге асыру керек.

5.1.4. Демеуші мен зерттеуші (медициналық ұйым) немесе зерттеуге қатысатын кез келген басқа тарап арасындағы шарттар хаттаманың бөлігі ретінде жазбаша формада немесе дербес құжаттар ретінде құрастырылуы тиіс.

5.2. Келісім-шарттық зерттеу ұйымы.

5.2.1. Зерттеу жүргізуге байланысты міндеттер мен функциялардың толығымен немесе ішінара келісім-шарттық зерттеу ұйымына тапсыру кезінде демеуші келісім-шарттық зерттеу ұйымының клиникалық зерттеу сапасын қамтамасыз ету және бақылау бойынша шараларды жүзеге асыруын қамтамасыз етеді.

5.2.2. Келісім-шарттық зерттеу ұйымының зерттеуге байланысты кез келген міндеттер мен функцияларды тапсыруы құжатпен ресімделуі керек.

5.2.3. Келісім-шарттық зерттеу ұйымына тапсырылмаған зерттеуге байланысты барлық міндеттер мен функциялар демеушінің құзыретінде қалады.

5.2.4. Осы Стандарттағы демеушіге қатысты барлық нәрселер келісім-шарттық зерттеу ұйымына да оның өзіне демеушінің зерттеу жүргізу бойынша міндеттері мен функцияларын қабылдау шамасында қолданылады.

5.3. Медициналық сараптама.

Демеуші зерттеудің медициналық сипаттағы мәселелерін шешу үшін әрқашан дайын, тиісті медициналық мамандығы бар персоналды тағайындайды. Қажет жағдайда бұл мақсат үшін сыртқы консультанттар шақырылуы мүмкін.

5.4. Зерттеу дизайны.

5.4.1. Зерттеудің барлық кезеңдерінде - хаттаманы, дербес тіркеу картасын (ДТК) және статистикалық анализ жоспарын әзірлеуден аралық және соңғы есептерді жасағанға дейін - демеуші білікті тұлғаларды , оның ішінде биостатистиктерді, клиникалық фармакологтарды, дәрігерлерді шақырады.

5.5. Зерттеу менеджменті, деректермен жұмыс істеу және құжаттама жүргізу.

5.5.1. Демеуші зерттеуге жалпы басшылық ету, деректермен жұмыс істеу, деректерді верификациялау, статистикалық анализ жүргізу және зерттеу туралы есеп дайындау үшін тиісті мамандыққа ие тұлғаларды тартуға міндетті.

5.5.2. Демеуші клиникалық зерттеу барысын қарау, оған қоса деректердің қауіпсіздігін және негізгі тиімділік параметрлерін қарау үшін, сонымен қатар зерттеуді жалғастырудың, тоқтатудың немесе оған өзгертулер енгізудің мақсатқа сәйкестігі туралы демеушіге ұсынымдар әзірлеу үшін деректерді мониторингілеу жөніндегі тәуелсіз комитеттің білімі туралы шешім қабылдай алады. Деректерді мониторингілеу жөніндегі тәуелсіз топ жазбаша операциялық процедуралар болуы және өзінің барлық отырыстарының жазбаларын жүргізеді.

5.5.3. Зерттеу деректерімен жұмыс істейтін электрондық жүйелерді және (немесе) деректерге рұқсаты жойылған электрондық жүйелерді пайдаланғанда демеуші:

1) деректерді электронды өңдеу жүйесінің демеуші белгілеген деректердің толықтығына, дәлдігіне және сенімділігіне қойылатын талаптарға сәйкестігін, сонымен қатар талап етілетін нәтижеге қол жеткізудің тұрақтылығын- олардың валидациясын қамтамамыз етеді және құжатпен ресімдейд;

2) бұл жүйелерді пайдалану бойынша СОП болуы;

3) жүйелердің жұмысын деректерді өзгертуге болатындай және осы ретте енгізілген өзгертулер құжатталатындай, ал бұрын енгізілген деректер жойылмайтындай етіп қамтамасыз етеді;

4) деректерге санкцияланбаған рұқсатқа жол бермейтін қорғаныс жүйесінің болуы;

5) деректерге өзгертулер енгізу құқығы берілген тұлғалар тізімінің болуы;

6) Деректерді баламалы резервтік көшірмеленуін қамтамасыз ету;

7) Жасырын тәсілмен жүргізілетін зерттеулерде бүркемелеуді сақтау.

5.5.4. Егер өңдеу процесінде деректер тасымалданатын болса әрқашан бастапқы деректердің өңделген деректермен салыстырылу мүмкіндігі қамтамасыз етіледі.

5.5.5. Демеуші әрбір субъект бойынша барлық деректерді сәйкестендіруге мүмкіндік беретін субъектінің бірегей сәйкестендіру кодын пайдалану қажет.

5.5.6. Демеуші немесе басқа да дерек иелері демеушіге тиесілі барлық зерттеу бойынша негізгі құжаттардың сақталуын қамтамасыз етеді.

5.5.7. Демеуші Қазақстан Республикасының және препарат тіркелген және (немесе) ол тіркеуге өтініш берейін деп жүрген елдердің нормативтік талаптарына сәйкес өзіне тиесілі барлық зерттеу бойынша негізгі құжаттарды сақтайды.

5.5.8. Егер демеуші зерттелетін препараттың клиникалық әзірленуін тоқтатса бір немесе барлық көрсеткіштер, енгізу жолдары, дәрілік түрлері бойынша, демеушіге қатысты зерттеу бойынша барлық негізгі құжаттарды әзірлеуді ресми тоқтатқан сәттен бастап кемінде екі жыл ішінде немесе нормативтік талаптарға сәйкес сақтауы тиіс.

5.5.9. Егер демеуші зерттелетін препараттың клиникалық әзірленуін тоқтатса ол бұл туралы зерттеуге қатысатын барлық зерттеушілерге/медициналық ұйымдарға және сараптама ұйымына хабарлайды.

5.5.10. Деректерге кез келген меншік құқығын тапсыру сараптама ұйымының назарына ұсынылады.

5.5.11. Демеушіге тиесілі негізгі құжаттар препаратты Қазақстан Республикасында және (немесе) басқа елде тіркеуге соңғы өтінімді бекіткеннен кейін кемінде екі жыл және тіркеу бойынша өтінімдердің ешқайсысы қарауда болып табылмағанша немесе жаңа өтінімдер жоспарланбағанша немесе зерттелетін препараттың клиникалық әзірленуі ресми тоқтатылғаннан кейін кемінде екі жыл сақталуы тиіс. Бұл құжаттар, егер бұл нормативтік құжаттарда қарастырылған немесе демеушіге қажет болса ұзағырақ мерзімге сақталуы керек.

5.5.12. Демеуші жазбаша формада зерттеушілерге (медициналық ұйымдарға) зерттеуге байланысты жазбаларды сақтау қажеттілігі туралы хабарлауы, сонымен қатар әрі қарай сақтау қажеттілігі жоғалғанда оларға жазбаша хабарлайды.

5.6. Зерттеушіні таңдау.

5.6.1. Демеуші зерттеушілердің/медициналық ұйымдардың таңдалуын қамтамасыз етеді. Әрбір зерттеушінің біліктілігі, тәжірибесі және өзі таңдалған зерттеуді жүргізу үшін жеткілікті ресурстар болуы тиіс. Егер көп орталықты зерттеулерде координациялық комитет ұйымдастыру және (немесе) зерттеушілер қатарынан координаторлар таңдау керек болса онда мұны демеуші қамтамасыз етеді.

5.6.2. Зерттеушімен (медициналық ұйыммен) зерттеу жүргізу шартына қол қойғанға дейін демеуші зерттеушіге (медициналық ұйымға) хаттаманы және ЗБ ағымдағы редакциясын ұсынуы және зерттеушіге (медициналық ұйымға) хаттамамен және ұсынылған ақпаратпен танысу үшін жеткілікті уақыт беруі тиіс.

5.6.3. Демеуші зерттеушінің (медициналық ұйымның) келісімін алуын тиіс:

1) осы Стандартқа және нормативтік талаптарға, сонымен қатар демеушімен келісілген және Этика мәселелері жөніндегі комиссия рұқсат еткен (мақұлдаған) хаттамаға сәйкес зерттеу жүргізу;

2) тіркеу (деректерді беру) процедураларын сақтау;

3) мониторингі аудит және инспекция жүргізуге (4.1.4. т. қараңыз.);

4) зерттеумен байланысты негізгі құжаттарды демеуші зерттеушіге (медициналық ұйымға) бұл құжаттар енді талап етілмейтінін хабарлағанша сақтау.

Демеуші және зерттеуші (медициналық ұйым) хаттамаға немесе бұл келісімді растайтын шартқа қол қояды.

5.7. Функциялар мен міндеттерді бөлу.

Зерттеу басталғанға дейін демеуші зерттеумен байланысты барлық міндеттер мен функцияларды анықтау, белгілеу және бөлу керек.

5.8. Субъектілер мен зерттеушілерге өтем.

5.8.1. Егер нормативтік талаптарда қарастырылса демеуші, қасақана ой немесе зерттеу немесе зерттеу ұжымының мүшелері тарапынан болған абайсыздық нәтижесінде туындаған шағымдарды қоспағанда, сақтандыруды қамтамасыз етуі немесе зерттеумен байланысты шағымдар ұсынған жағдайда зерттеушіге/медициналық мекемеге заңдық және қаржылай көмекке кепілдік беруі тиіс.

5.8.2. Зерттеуге қатысу нәтижесінде зерттеу субъектілерінің денсаулықтарына зиян келген жағдайда демеуші олардың емделуіне кететін шығындарды өтейді.

5.8.3. Егер зерттеу субъектілері өтем алатын болса өтем тәртібі мен тәсілі нормативтік талаптарға сай болуы тиіс.

5.9. Қаржыландыру.

Зерттеуді қаржылық аспектілері демеуші мен зерттеуші/медициналық мекеме арасындағы шарт түрінде құжатпен ресімделуі тиіс.

5.10. Уәкілетті органның, сараптама ұйымының хабарламасы немесе уәкілетті органға, сараптама ұйымына өтінім беру.

Клиникалық зерттеу басталғанға дейін демеуші (немесе демеуші зерттеушімен бірге) қарау және (немесе) зерттеу бастауға рұқсат алу үшін нормативтік талаптарға сәйкес сараптама ұйымына, уәкілетті органға өтінім береді. Барлық хабарламаларға немесе өтінімдерге жасалған күні қойылуы және хаттаманы сәйкестендіру үшін жеткілікті ақпараттың болуын қамтамасыз етеді.

Демеуші сараптама ұйымына клиникалық зерттеудің басталғаны туралы Қазақстан Республикасының заңнамасымен белгіленген тәртіпте хабарлайды.

5.11. Этика мәселелері жөніндегі комиссияның қарауын растау.

5.11.1. Демеуші зерттеушіден (медициналық ұйымнан) мыналарды алуы тиіс:

1) зерттеушінің/медициналық мекеменің Этика мәселелері жөніндегі комиссиясының атауы және мекенжайы;

2) Этика мәселелері жөніндегі комиссиямен өзінің осы Стандартқа және тиісті заңнамаға сәйкес ұйымдастырылғанын және әрекет ететінін растау;

3) Этика мәселелері жөніндегі комиссияның құжатпен ресімделген мақұлдауы/қорытындысы және демеушінің талабы бойынша хаттаманың ағымдағы нұсқасының көшірмесі, хабарланған келісімнің

жазбаша формасы және субъектіге ұсынылатын кез келген өзге де жазбаша материалдар, сонымен қатар субъектілерді зерттеуге қатысуға шақыру бойынша іс-әрекеттерді, субъектілер үшін қарастырылған төлемдер мен өтемдерге қатысты құжаттардың және Этика мәселелері жөніндегі комиссия талап етуі мүмкін кез келген өзге де құжаттардың сипаттамасы.

5.11.2. Егер Этика мәселелері жөніндегі комиссия зерттеудің қандай да бір аспектілеріне өзгертулер енгізумен өзінің қорытындысын беруді негіздейтін болса демеуші зерттеушіден/медициналық ұйымнан өзгертілген барлық құжаттардың көшірмелерін және Этика мәселелері жөніндегі комиссиядан қорытынды алған күнін алады.

5.11.3. Демеуші зерттеушіден (медициналық ұйымнан) құжаттама және Этика мәселелері жөніндегі комиссияның кез келген қайталанатын қорытындыларының жасалған күнін, сонымен қатар бұрын берілген қорытындыны кері қайтару немесе уақытша тоқтату туралы шешімдерді алады.

5.12. Зерттелетін препарттар туралы ақпарат.

5.12.1. Зерттеулерді жоспарлау кезінде демеушіде клиникаға дейінгі және (немесе) клиникалық зерттеулерде алынған, тиісті ұзақтықта және тиісті популяцияда тиісті енгізу жолдары мен дозаларды пайдалана отырып, зерттелетін препараттың қолданылуын растайтын деректердің жеткілікті көлемі болуы тиіс.

5.12.2. Демеуші жаңа маңызды ақпарат алу шамасы бойынша зерттеуші брошюрасының жаңартылып отыруын қамтамасыз етеді.

5.13. Зерттелетін препараттардың өндірісі, қаптамасы, таңбалануы және кодталуы.

5.13.1. Демеуші зерттелетін препараттарда препарат деректерінің сипаттамалары әзірлеудің тиісті сатыларына сай келуін, GMP қолданылып жүрген талаптарына сәйкес жүргізілуін және тиісті жағдайларда, таңбаланудың қорғанысын қамтамасыз ететіндей түрде кодталуын және таңбалануын қамтамасыз ету тиіс.

5.13.2. Демеуші зерттелетін препараттар үшін сақтау температурасын, сақтау шарттарын, сақтау мерзімін, еріткіштер мен ерітуге және қалпына келтіруге арналған еріткіштер, сонымен қатар, егер мұндайлар қарастырылса, препаратты енгізуге арналған құрылғыларды анықтайды. Демеуші мұндай талаптар туралы барлық қамтылған тараптарға-мониторлар, зерттеушілер, провизорлар, сақтауға жауапты тұлғаларға хабарлайды.

5.13.3. Зерттелетін препараттар ластанудың алдын алатындай және тасымалдау және сақтау кезінде олардың сақталуын қамтамасыз ететіндей қапталуы тиіс (жарамдылық).

5.13.4. Жасырын тәсіл пайдаланалатын зерттеулер үшін зерттелетін препаратты кодтау жүйесі шұғыл жағдайларда препаратты жылдам сәйкестендіруге мүмкіндік беретін, бірақ, бір уақытта кодтың байқаусызда ашылуына жол бермейтін механизмнен тұруы керек.

5.13.5. Егер зерттеудің клиникалық сатысында зерттелетін препараттың немесе салыстыру препаратының дәрілік түрі едәуір өзгерген болса онда жаңа дәрілік түрді клиникалық зерттеулерде пайдаланғанға дейін препараттың фармакокинетикалық бейініне едәуір ықпал етуге қабілетті ме соны бағалау үшін қажетті препараттың аталған дәрілік түріне кез келген қосымша зерттеу нәтижелері алынуы тиіс.

5.14. Зерттелетін препараттарды жеткізу және оларды қолдану қағидалары.

5.14.1. Демеуші зерттеушіге (медициналық ұйымға) зерттелетін препараттың жеткізілуін қамтамасыз етеді.

5.14.2. Демеуші зерттелетін препаратты зерттеушіге (медициналық ұйымға) Этика мәселелері жөніндегі комиссияның қорытындысын және уәкілетті органның рұқсаттамасын алғанға дейін жеткізілімді орындамайды.

5.14.3. Демеушінің жазбаша процедуралары зерттелетін препаратты сақтау және оларды қолдану, сонымен қатар тиісті құжаттама жүргізу қағидалары бойынша зерттеушіге (медициналық ұйымға) арналған нұсқаулықтарды қамтиды. Процедуралар зерттелетін препараттың қауіпсіз алынуын, қолданылуын, оның сақталуы мен берілуін, пайдаланылмаған зерттелетін препаратты зерттеу субъектісінен алу және оны демеушіге қайтарылуын сипаттайды (немесе, егер демеуші санкциялаған болса және нормативтік талаптарға сай келсе пайдаланылмаған препаратты өзгеше иелену).

5.14.4. Демеуші:

1) зерттелетін препараттардың зерттеушілерге уақытында жеткізілуін қамтамасыз етуі;

2) зерттелетін препараттардың жеткізілуін, алынуын, қайтарылуын және жойылуын құжаттау (немесе өзгеше иелену);

3) зерттелетін препараттың қайтарылу жүйесінің және осыдай алып тастауды құжатталуының болуы-жарамсыз препаратты қайтару, препаратты зерттеу аяқталғаннан кейін немесе жарамдылық мерзімі өткенде қайтару;

4) пайдаланылмаған зерттелетін препартты жою жүйесінің болуы (немесе өзгеше иелену) және осындай жоюды құжаттау (немесе өзгеше иелену).

5.14.5. Демеуші:

1) бүкіл пайдалану кезеңінде зерттелетін препараттардың тұрақтылығын қамтамасыз ету шараларын қабылдауы тиіс.

2) Қажет жағдайда, спецификацияларға сәйкестігін растау үшін зерттеулерде пайдаланылатын препараттардың жеткілікті санының болуы, сонымен қатар партиядағы препарат үлгілерінің талдаулар және сипаттамалар есебін жүргізу. Тұрақтылығына байланысты үлгілер не зерттеу бойынша деректер талдауы аяқталғанша, не қай кезең ұзағырақ болып табылатынына қарай тиісті нормативтік талаптармен белгіленген мерзім ішінде сақталуы тиіс.

5.15. Зерттеу бойынша құжаттамаға рұқсат.

5.15.1. Демеуші хаттамада немесе өзге жазбаша келісімде зерттеушіге/медициналық мекемеге Этика мәселелері жөніндегі комиссияға мониторингі, аудиті, сараптамасы, сонымен қатар уәкілетті органдар тарапынан инспекция мақсатында бастапқы деректерге/құжаттамаға тікелей рұқсатты қамтамасыз ету міндеттерін қарастыруы тиіс.

5.15.2. Демеуші әрбір субъект өзінің түпнұсқалық медициналық жазбаларына Этика мәселелері жөніндегі комиссия мониторингі, аудиті, сараптамасы, сонымен қатар уәкілетті орган тарапынан инспекция мақсатында тікелей рұқсатқа жазбаша келісім бергеніне көз жеткізеді.

5.16. Қауіпсіздік бойынша ақпарат.

5.16.1. Демеуші зерттелетін препараттардың қауіпсіздігінің үнемі бағалануын қамтамасыз етеді.

5.16.2. Демеуші зерттеудегі барлық зерттеушілерге (медициналық ұйымдарға), сонымен қатар сараптама ұйымына субъектілердің қауіпсіздігінде жағымсыз көрініс табуы, зерттеу жүргізуге ықпал етуі немесе зерттеуді жалғастыру бойынша Этика мәселелері жөніндегі комиссияның қорытындысын өзгертуі мүмкін алынған деректер туралы дереу хабарлайды.

5.17. Жағымсыз реакциялар туралы хабарламалар.

5.17.1. Демеуші қысқа мерзімде зерттеудегі барлық зерттеушілерге (медициналық ұйымдарға), Этика мәселелері жөніндегі комиссияға, талап етілетін жерде, сонымен қатар сараптама ұйымына бір мезгілдле күрделі және болжанбаған болып табылатын барлық жағымсыз реакциялар туралы хабарлауы тиіс.

5.17.2. Мұндай шұғыл хабарламалар нормативтік талаптарға және клиникалық зерттеу барысындағы қауіпсіздік бойынша ақпарат ұсыну туралы осы Стандарттың 1 қосымшасына "Клиникалық зерттеу барысында қауіпсіздік жөнінде ақпарат беру тәртібіне" сәйкес жүзеге асырылады.

5.17.3. Демеуші сараптама ұйымына нормативтік талаптарға және осы Стандарттың 1 қосымшасына " Клиникалық зерттеу барысында қауіпсіздік жөнінде ақпарат беру тәртібіне" сәйкес барлық жаңа деректерді және зерттелетін препараттың қауіпсіздігі бойынша кезеңдік есептерді қарауға ұсынады.

5.18. Мониторинг.

5.18.1. Мақсаты

Зерттеу мониторингінің мақсаты мыналарды тексеру болып табылады:

1) субъектілердің құқықтары мен амандығы қорғалғанын;

2) ұсынылған деректер дәл, толық және бастапқы құжаттамаға сай екенін;

3) зерттеу хаттаманың немесе түзетулердің бекітілген ағымдағы нұсқасына, осы Стандартқа және нормативтік талаптарға сәйкес жүргізілетінін.

5.18.2. Мониторларды таңдау және олардың біліктілігі

1) мониторларды демеуші тағайындауы тиіс.

2) мониторларда тиісті дайындық болуы, сонымен қатар зерттеуге тиісті мониторинг жүргізу үшін қажетті ғылыми және (немесе) клиникалық білімдері болуы тиіс. Мониторлардың біліктілігі құжатпен ресімделуі тиіс.

3) мониторлар зерттелетін препараттардың қасиеттерін, хаттаманы, хабарланған келісімнің жазбаша формасын және зерттеу субъектілеріне ұсынылатын барлық басқа жазбаша материалдарды, демеушінің стандартты операциялық процедураларын, осы Стандартты және нормативтік талаптарды егжей-тегжей зерделейді.

5.18.3. Мониторингтің көлемі және мазмұны

Демеуші зерттеулерге тиісті мониторинг қамтамасыз етуі қажет. Демеуші зерттеудің мақсаттарына, міндеттеріне, әдістемелеріне, күрделілігіне, бүркемелеңуіне, көлеміне және бағаланатын параметрлеріне қарай мониторингтің қажетті көлемін және мазмұнын анықтауы тиіс. Мониторингілеу мақсатында зерттеуге дейін, зерттеу уақытында және одан кейін зерттеу орталықтарында болу жүзеге асырылады. Алайда ерекше жағдайларда демеуші тренинг және зерттеушілерге жиналыс өткізу, оларға толық жазбаша нұсқаулық ұсыну сияқты процедуралармен біріктірілген зерттеу орталықтарына бармай-ақ мониторингілеу зерттеудің тиісінше жүргізілуін осы Стандарттарға сәйкес кепілді түрде қамтамасыз ете алады деп шешуі мүмкін. Статистикалық тұрғыдан анықталатын бақылау таңдамалар тексерілетін деректерді сұрыптау үшін қолайлы тәсіл болуы мүмкін.

5.18.4. Монитордың міндеттері

Монитор, Демеушінің талаптарына сәйкес зерттеудің тиісінше жүргізілуін және құжатпен ресімделуін қамтамасыз етуі тиіс. Осы мақсатта монитор орынды және қажет болса нақты зерттеуді және зерттеу орталығын ескере отырып төмендегі әрекеттерді орындайды:

а) демеуші мен зерттеуші арасындағы негізгі байланыстырушы буын ретінде қатысады.

б) зерттеуші зерттеу жүргізу үшін қажетті біліктілікке және мүмкіндіктерге ие екеніне және олар бүкіл зерттеу уақытында солай қалатынына; зерттеу жүргізу үшін бөлінген бөлмелер, оған қоса зертханалар мен жабдықтар, сонымен қатар персонал зерттеудің бүкіл кезеңінде жұмыстарды қауіпсіз және тиісті түрде жүргізуге қойылатын талаптарға сай екендігіне көз жеткізуі тиіс.

в) Зерттелетін препараттарға қатысты монитор келесіні тексереді:

1) сақтау мерзімдері мен шарттары орынды және саны зерттеу соңына дейін жеткілікті;

2) зерттелетін препараттарды тек тағайындалған субъектілер және хаттамамен белгіленген дозаларда алады;

3) зерттеу субъектілеріне зерттелетін препараттарды дұрыс қолдану, оларды сақтау және қайтару бойынша қажетті нұсқаулықтар ұсынылады;

4) зерттелетін препараттарды алу, қолдану және қайтару зерттеу орталығында нормативтік талаптарға, медициналық ұйымдардың және (немесе) демеушінің процедураларына сәйкес бақыланады және құжатпен ресімделеді;

5) пайдаланылмаған зерттелетін препараттарды зерттеу орталығында жою (немесе өзгеше шешімдер) нормативтік талаптарға және демеушімен келісім бойынша жүзеге асырылады;

г) зерттеушінің егер ондайлар болса бекітілген хаттаманы және оған қатысты барлық бекітілген түзетулерді сақтауын тексереді.

д) әрбір зерттеу субъектісінің жазбаша хабарланған келісімі зерттеуге қатысу басталғанға дейін алынғанын тексереді.

е) зерттеушілерде зерттеуші брошюрасының ағымдағы редакциясының, барлық басқа құжаттар мен зерттеуді тиісті түрде және нормативтік талаптарға сәйкес жүргізу үшін қажетті материалдардың болуын қамтамасыз етеді.

ж) зерттеуші және оның қызметкерлері зерттеу туралы жеткілікті түрде хабардар болуын қамтамасыз етеді.

з) зерттеуші және оның қызметкерлері зерттеумен айналысып жатқанын, зерттеумен байланысты міндеттерді хаттамаға және демеуші мен зерттеуші/медициналық мекеме арасындағы барлық басқа жазбаша келісімдерге сәйкес орындап жатқанын және өз функцияларын орындауды уәкілетті емес тұлғаларға бермейтінін тексереді.

и) зерттеушінің зерттеу субъектілерін қосу кезіндегі сұрыптау критерийлерін сақтауын тексереді.

к) субъектілерді зерттеуге жинау жылдамдығы туралы демеушіге хабарлайды.

л) деректерді бастапқы және зерттеуге қатысты басқа да құжаттарда тіркеудің дұрыстығын, толықтығын және уақыттылығын, сонымен қатар оларды жүргізу тәртібін тексереді.

м) зерттеуші барлық талап етілетін есепті, хабарламаларды, сұранымдарды және осындай құжаттарды ұсынғанын және олар дұрыс, толық, уақытылы, анық, күні қойылған және зерттеуді сәйкестендіретінін тексереді.

н) ЖТК, бастапқы құжаттардағы және зерттеуге қатысты басқа да жазбалардағы деректердің дұрыстығы мен толықтығын олардың өзара салыстыру арқылы тексереді. Әсіресе, мониторға келесіні тексеру қажет:

1) хаттамамен талап етілетін деректерді ЖТК енгізу дұрыстығы және олардың бастапқы құжаттамадағы деректерге сәйкестігі;

2) дозаның және (немесе) терапияның кез келген өзгерісі әрбір зерттеу субъектісі үшін құжатпен анық ресімделеді;

3) жағымсыз құбылыстар, қатарлас ем және интеркуррентті аурулар хаттамаға сәйкес ЖТК тіркеледі;

4) субъект жіберіп алған барып аралаулар, жүргізілмеген анализдер және орындалмаған тексерулер ЖТК-да сондайлар ретінде анық сипатталған;

5) субъектілерді зерттеуден алып тастау және шығып қалудың барлық жағдайлары ЖТК тіркелген және түсіндірілген.

о) зерттеушіге ЖТК кез келген жіберілген қателер, қалдырулар және түсініксіз жазбалар туралы хабарлайды. Монитор тиісті түзетулерді, қосуларды немесе сызуларды зерттеушінің өзі немесе ол үшін ЖТК өзгертулерге қол қоюға уәкілетті зерттеу ұжымының мүшесі жасағанын, күнін белгілегенін, түсіндіргенін (қажет болса) қадағалайды. Аталған өкілеттіктер құжатпен бекітілуі тиіс;

п) осы қағидалармен, Этика мәселелері жөніндегі комиссиямен, демеушімен және нормативтік талаптармен анықталған жағымсыз құбылыстар туралы хабарлама мерзімдерінің сақталуын тексереді.

р) зерттеушінің негізгі құжаттарды жүргізуін тексереді (осы қағидалардың 8 тарауын қар.).

с) зерттеушіге хаттамадан ауытқулар, СОП, осы қағидалар және нормативтік талаптар туралы хабарлайды, сонымен қатар осындай ауытқулардың қайталануын алдын алу мақсатында қажетті әрекеттер жасайды.

5.18.5. Мониторинг процедуралары

Монитор демеушінің жазбаша СОП, сонымен қатар нақты зерттеуді мониторингілеу үшін демеуші арнайы белгілеген процедураларды сақтауы тиіс.

5.18.6. Монитор есебі

1) клиникалық базаға әрбір барғаннан немесе зерттеумен байланысты қатынастан кейін монитор демеушіге жазбаша есеп ұсынады.

2) Есептерге жасалған күні, орталықтың атауы, монитордың аты, зерттеушінің немесе қарым-қатынас болған өзге тұлғаның аты кіруі тиіс.

3) Есептер тексеру нысандарының қысқаша сипаттамасын, елеулі деректер/фактілер, ауытқулар және кемшіліктер туралы монитор хабарламасын, қорытындылар, хаттаманың, осы қағидалардың және уәкілетті органдардың ойластырылған немесе жоспарланған және (немесе) ұсынылған әрекеттердің сипаттамасын қамтуы тиіс.

4) Демеушінің есепті тексеруі және ол бойынша келесі әрекеттерді демеушінің уәкілетті өкілі құжатпен ресімдеуі тиіс.

5.19. Аудит.

Сапаны қамтамасыз етуге бағытталған шаралар шеңберінде аудит жүргізу кезінде демеушілер мыналарды ескеруі тиіс:

5.19.1. Мақсаты

Сапаны мониторингілеу және бақылау бойынша бекітілген функциялардан бөлек және байланысты емес жүргізілетін демеуші аудитінің мақсаты жүргізіліп отырған зерттеудің хаттамаға, стандартты операциялық процедураларға, осы Стандартқа және нормативтік талаптарға сәйкестігін бағалау болып табылады.

5.19.2. Аудиторларды таңдау және олардың біліктілігі

1) Аудит жүргізу үшін демеуші клиникалық зерттеулерден тыс тұлғаларды тағайындауы тиіс.

2) Демеуші аудитордың жеткілікті квалификациясы, яғни аудитті тиісті түрде жүргізу үшін дайындығы және тәжірибесі бар екендігіне көз жеткізуге міндетті. Аудитордың біліктілігі құжатпен расталады.

5.19.3. Аудит процедурасы

	1) Демеуші клиникалық зерттеулердің/бағдарламалардың аудиті аудит нысанын, аудит жүргізу тәсілдерін, жиілігін, сонымен қатар аудит туралы есеп формасын және мазмұнын анықтайтын демеушінің жазбаша процедураларына сәйкес жүргізілетініне көз жеткізуі керек. 2) Демеуші әзірлеген зерттеудің аудит жоспары және аудит процедуралары өтінімдерді уәкілетті органдарға беру үшін аталған зерттеудің маңыздылығымен, зерттеуге қатысатын субъектілер санымен, зерттеу типімен және күрделілігімен, зерттеу субъектілері үшін қауіп деңгейімен анықталуы тиіс, сонымен қатар кез келген анықталған проблемалар назарға алынуы тиіс. 3) Аудит ескертулері мен қорытындылары құжатпен ресімделуі тиіс. 4) Қажет жағдайда, егер осы Стандартқа елеулі сәйкессіздік куәлігі болса немесе соттық іс қарау жағдайында демеуші уәкілетті органның талабымен жүргізілген аудит туралы куәлік ұсынады. 5.20. Қолданылатын талаптарды орындамау. 5.20.1. Зерттеушінің немесе медициналық мекеменің немесе демеуші қызметкерінің хаттаманы, СОП, осы қағидаларды және (немесе) тиісті нормативтік талаптарды орындамауы демеушінің олардың орындалуын қамтамасыз етуге бағытталған кідіріссіз әрекеттеріне апаруы мүмкін. 5.20.2. Мониторинг немесе аудит барысында елеулі және (немесе) қайталанатын жағдайларда зерттеуші /медициналық мекеме тарапынан қолданыстағы талаптарды орындамағаны анықталса демеуші зерттеушінің немесе медициналық мекеменің зерттеуге қатысуын тоқтатуы тиіс. Егер зерттеушінің немесемедициналық мекеменің қатысуы қолданылатын талаптарды орындамаған елеулі және (немесе) қайталанатын жағдайлардың нәтижесінде тоқтатылса демеуші бұл туралы шұғыл сараптама ұйымына хабарлайды. 5.21. Зерттеуді уақытынан бұрын тоқтату немесе уақытша тоқтату. Егер зерттеу уақытынан бұрын немесе уақытша тоқтатылса демеуші зерттеушіге/медициналық мекемелерге және уәкілетті органдарға тоқтату немесе уақытша тоқтату туралы дереу хабарлауы тиіс, сонымен қатар тоқтату немесе уақытша тоқтату себептерін көрсетуі керек. Этика мәселелері жөніндегі комиссияға демеуші немесе зерттеуші/медициналық мекеме арқылы, оның ішінде зерттеуді тоқтату немесе уақытша тоқтату себептері туралы хабарлануы тиіс. 5.22. Клиникалық зерттеу туралы есеп. Зерттеу хаттама бойынша аяқталды ма немесе уақытынан бұрын тоқтатылды ма, оған қарамастан демеуші клиникалық зерттеу туралы есептің жасалуын және оның сараптама ұйымына ұсынылуын қамтамасыз етеді, толық: осы Стандарттың 1-қосымшасына сәйкес немесе қысқартылған: ICH " Клиникалық зерттеу туралы есептердің құрылымы және мазмұны" нұсқаулығына сәйкес. 5.23. Көп орталықты зерттеулер. Көп орталықты зерттеулерде демеуші келесіні қамтамасыз етуі тиіс. 5.23.1. Барлық зерттеушілер зерттеуді демеушімен келісілген және егер талап етілсе уәкілетті органдар және Этика мәселелері жөніндегі комиссия рұқсат еткен (мақұлдаған) хаттамаға қатаң сәйкестікте жүргізеді. 5.23.2. ЖТК көп орталықты зерттеуге қатысатын орталықтардан талап етілетін барлық деректер жиналатындай етіп әзірленген. Қосымша дерек жинайтын зерттеушілерге қосымша деректер жинау үшін әзірленген қосымша ЖТК ұсынылуы тиіс. 5.23.3. Зерттеуші-координаторлардың және басқа зерттеушілердің, сонымен қатар медициналық ұйымдардың міндеттері зерттеу басталғанға дейін құжатпен бекітілген. 5.23.4. Барлық зерттеушілерге хаттаманы, клиникалық және зертханалық деректерді бағалаудың, сонымен қатар ЖТК толтыру бойынша бірыңғай стандарттарды орындау жөніндегі нұсқаулықтар ұсынылған. 5.23.5. Зерттеушілер арасындағы байланыс қамтамасыз етілген.
7	**Клиникалық зерттеу хаттамасы және хаттамаға қатысты түзетулер**
	Зерттеу хаттамасының мазмұны төменде көрсетілген құрылымда болуы тиіс. Алайда тек бір зерттеу орталығына (медициналық ұйымға) қатысты ақпарат хаттаманың жеке беттерінде ұсынылуы немесе жеке келісімде қамтылуы мүмкін, ал төменде көрсетілген ақпараттың бір бөлігі де хаттамада сілтемелер берілген басқа құжаттарда (ЗБ-да) қамтылады. 6.1. Жалпы ақпарат.

6.1.1. Хаттама атауы, хаттаманың сәйкестендіру нөмірі және жасалған күні. Кез келген түзетудің түзету нөмірі және датасы болады.

6.1.2. Демеуші мен монитордың атауы немесе Тегі, аты, әкесінің аты және мекенжайы.

6.1.3. Демеуші атынан хаттамаға және хаттамаға түзетуге қол қоюға уәкілетті тұлғалардың Тегі, аты, әкесінің аты және лауазымы.

6.1.4. Демеуші аталған зерттеу бойынша тағайындаған медициналық сарапшының Тегі, аты, әкесінің аты лауазымы, мекенжайы және телефон нөмірі.

6.1.5. Зерттеу жүргізуге жауапты зерттеушілердің Тегі, аты, әкесінің аты және лауазымы, сонымен қатар клиникалық базалардың мекенжайы және телефон нөмірлері.

6.1.6. Егер аталған тұлға зерттеуші болмаса, белгілі бір клиникалық базада медициналық (немесе стоматологиялық) сипаттағы барлық шешімдерді қабылдауға жауапты білікті дәрігердің Тегі, аты, әкесінің аты, лауазымы, мекенжайы және нөмірі,.

6.1.7. Клиникалық зертханалардың және басқа медициналық және (немесе) зерттеуге шақырылған техникалық қызметтердің және (немесе) ұйымдардың атауы және мекенжайы.

6.2. Зерттеуді негіздеу.

6.2.1. Зерттелетін препараттардың атауы және сипаттамасы.

6.2.2. Клиникалық маңызы бар клиникаға дейінгі зерттеу нәтижелерінің, сонымен қатар аталған зерттеу үшін маңызды клиникалық зерттеу нәтижелерінің жиынтық баяндамасы.

6.2.3. Егер ондайлар болса, зерттеу субъектілері үшін белгілі және потенциалды қауіптердің және пайдалардың қысқаша сипаттамасы.

6.2.4. Қолдану тәсілін, дозалануын, дозалау режимін және емдеу курсын сипаттау және негіздеу.

6.2.5. Аталған клиникалық зерттеу хаттамаға, осы Стандартқа және нормативтік талаптарға сәйкес жүргізілетініне нұсқау.

6.2.6. Зерттелетін популяцияны сипаттау.

6.2.7. Әдебиет көздеріне және зерттеу үшін маңызды және аталған зерттеудің негіздемесі болып табылатын деректерге сілтемелер.

6.3. Зерттеу мақсаттары мен міндеттері.

Зерттеу мақсаттары мен міндеттерін егжей-тегжей сипаттау.

6.4. Зерттеу дизайны.

Зерттеудің ғылыми негізділігі және зерттеуде алынған деректердің сенімділігі зерттеу дизайнына біршама байланысты. Зерттеу дизайнының сипаттамасына мыналар кіруі тиіс:

6.4.1. Зерттеу барысында бағаланатын негізгі және қосымша (бар болса) зерттелетін параметрлерді көрсету.

6.4.2. Жүргізілетін зерттеудің типін/дизайнын сипаттау (мысалы, қосарлы жасырын, плацебо-бақыланатын, параллельді) және зерттеу дизайнының, процедуралары мен сатыларының сызбалық бейнеленуі.

6.4.3. Субъективтілікті минимизациялауға/болдырмауға бағытталған шараларды сипаттау, оның ішінде:

1) рандомизация;

2) жасырын тәсіл (бүркемелеу).

6.4.4. Зерттеуде пайдаланылатын емді, дозалануды сипаттау және зерттелетін препараттарды қолдану сызбалары. Сонымен қатар оған зерттелетін препараттардың дәрілік түрін, қаптамасын және таңбалануын сипаттау кіреді.

6.4.5. Субъектілердің зерттеуде күтілетін қатысу ұзақтығы, зерттеудің барлық кезеңдерінің жүйелілігін және ұзақтығын сипаттау, оған қоса келесі қадағалау кезеңі, егер мұндай қарастырылса.

6.4.6. "Тоқтату қағидаларын" немесе жеке субъектілер, зерттеу бөліктері және тұтастай зерттеу үшін " айрықшалық критерийлерін" сипаттау.

6.4.7. Зерттелетін препараттарды есепке алу процедуралары, оған қоса, бар болса, плацебо және салыстыру препараттары.

6.4.8. Емнің рандомизациялық кодтарын сақтау және оларды ашу процедуралары.

6.4.9. Тікелей ЖТК тіркелген бастапқы деректер ретінде қарастырылатын барлық деректер тізбесі.

6.5. Субъектілерді іріктеу және алып тастау.

6.5.1. Субъектілерді қосу критерийлері.

6.5.2. Субъектілерді қоспау критерийлері.

6.5.3. Субъектілерді алып тастау критерийлері зерттелетін репаратты (зерттелетін емді) тоқтату негіздемелері, сонымен қатар мыналарды анықтайтын процедуралар:

1) субъектілерді зерттеуден (зерттелетін препаратпен емдеуден) қашан және қалай алып тастау.

2) Зерттеуге қатысуды тоқтатқан пациенттер үшін деректерді типі мен мерзімі бойынша жинақтау.

3) субъектілерді алмастыру процедурасы.

4) зерттелетін препаратпен емделуден (зерттелетін емнен) алынып тасталған субъектілерді келесі қадағалау.

6.6. Субъектілерді емдеу.

6.6.1. Барлық препараттардың атауын, олардың дозасын, қабылдау жиілігін, енгізу жолын/тәсілін қоса, сондай-ақ емнің ұзақтығын, әрбір субъекті топтары үшін келесі бақылау кезеңін қоса жүргізілетін емдеу (зерттелетін препаратпен емдеу тобы немесе еммен зерттелетін топ немесе зерттеу тобы бойынша).

6.6.2. Қолдануға рұқсат етілген (шұғыл емдеуді қоса) немесе зерттеуге дейін және (немесе) зерттеу кезінде рұқсат етілмеген дәрілік препараттар (емдеу түрі).

6.6.3. Субъектілердің шараларды сақтауын бақылау әдістері.

6.7. Тиімділігін бағалау.

6.7.1. Тиімділік параметрлерінің тізбесі.

6.7.2. Тиімділік параметрлерін бағалау, тіркеудің және талдаудың әдістері және мерзімі.

6.8. Қауіпсіздігін бағалау.

6.8.1. Қауіпсіздік параметрлерінің тізбесі.

6.8.2. Қауіпсіздік параметрлерін бағалау, тіркеудің және талдаудың әдістері және мерзімі.

6.8.3. Есеп беру, тіркеу бойынша процедураларға және жағымсыз құбылыстар және интеркуррентті аурулар туралы мәлімдемелерге қойылатын талаптар.

6.8.4. Жағымсыз құбылыстар туындағаннан кейінгі субъектілерді бақылау әдісі және ұзақтығы.

6.9. Клиникалық зерттеулердің статистикалық аспектілері.

6.9.1. Әрбір жоспарланған аралық талдау мерзімін қоса, пайдалануы болжанған статистикалық әдістер сипаттамасы.

6.9.2. Субъектілердің жоспарланатын саны. Көп орталықтық зерттеулер жағдайында әрбір орталықтағы субъектілердің жоспарланған саны анықталуы тиіс. Түсініктемені немесе зерттеудің статистикалық қуатын негіздеуге және зерттеудің клиникалық негізділігіне арналған есептеулерді қоса, іріктеме мөлшерін негіздеу.

6.9.3. Қолданылатын мәнділік деңгейі.

6.9.4. Зерттеуді тоқтату критерийлері.

6.9.5. Қатыспағандардың, талдауға жатпайтындардың және жалған деректер есебінің процедуралары.

6.9.6. Бастапқы статистикалық жоспардан кез келген ауытқулар туралы хабарлаудың процедуралары (бастапқы статистикалық жоспардан барлық ауытқулар сипатталуы және хаттамада және (немесе) зерттеу туралы қорытынды есеп беруде негізделуі тиіс).

6.9.7. Талдау үшін субъект таңдау принципі

6.10. Бастапқы деректерге/құжаттамаларға тікелей қол жеткізу мүмкіндігі.

Демеуші мониторинг, аудит, этикалық сараптама зерттеулерін жүргізуге, сондай-ақ уәкілетті органдар тарапынан инспекцияларға байланысты бастапқы деректерге (құжаттамаларға) тікелей қол жеткізуге зерттеушілердің (ұйымдардың) кедергі келтірмеуге міндеттілігін хаттамада немесе басқа түрдегі жазбаша келісімінде алдын ала қарастырады.

6.11. Сапаны және сапаны қамтамасыз етуді бақылау.

6.12. Этикалық аспектілері.

Зерттеудің этикалық аспектілерінің сипаттамасы.

6.13. Деректермен жұмыс және жазба жұмысын жүргізу.

6.14. Қаржыландыру және сақтандыру.

Қаржыландыру және сақтандыру, егер олар жеке-дара келісім-шартта сипатталмаса.

6.15. Клиникалық зерттеулер нәтижелерін жариялау.

	Егер ол жеке-дара келісім-шартта сипатталмаса, жарияланымға қатысты саясат. 6.16. Қосымшалар.
7	**6. Зерттеуші брошюрасы**
	7.1. Кіріспе. ЗБ зерттелетін препарат бойынша клиникалық және клиникаға дейінгі деректердің жиынтығын көрсетеді, ол зерттеу субъектісі ретінде адам қатысуымен оны зерттеу үшін маңызды. ЗБ қызметі зерттеу жүргізуге жұмылдырылған зерттеушілер және басқа да адамдарға доза, дозаның жиілігі, қабылдау аралығы, енгізу тәсілі, сондай-ақ қауіпсіздік мониторингі процедурасы сияқты, хаттамадағы көптеген елеулі қағидаларды түсінуге және орындауда ережені сақтауға көмектесетін ақпаратты жеткізу болып табылады. ЗБ сондай-ақ клиникалық зерттеу курсы бойына зерттеу субъектісін клиникалық жағынан жетекшілікке ықпал етуде түсінікпен қамтамасыз етеді. Ақпарат қысқа, қарапайым, объективті, сараланған және клиника жүргізушісі немесе потенциалды зерттеуші оны түсінетіндей, қаупі пен пайдасының арақатынасын байыптай отырып, ұсынылған зерттеудің дұрыстығынан өзінің объективті бағасын тұжырымдайтындай түрде, жарнамалық сипаты жоқ болуы керек. Осы себепті де ЗБ құрастыруда әдетте медициналық эксперт қатыстырылуы тиіс, бірақ ЗБ мазмұнын сипатталған деректер алынған аймақтардың мамандары мақұлдауы тиіс. Осы стандарт ішінде ЗБ бар болуы тиіс ақпараттың ең аз көлемін анықтайды және осы ақпараттың құрылымын көрсете отырып ұсыныстар береді. Қол жетімді ақпараттың көлемі мен сипаты зерттелетін препараттың әзірлеу сатысына қарай өзгереді деп болжанады. Егер зерттелетін препарат нарықта болса және оның фармакологиялық қасиеттері практикадағы дәрігерлердің көпшілігіне жақсы таныс болса, ЗБ егжей-тегжейлілігі аз болуы мүмкін. Сараптама ұйымының рұқсат етуімен, ЗБ орнына зерттеуші үшін маңызды болуы мүмкін, препарат туралы негізгі ақпараты бар материалдар, қосымша-парақтар немесе егер баламалы нұсқада зерттеудегі препараттың сипаттамасы туралы актуальді, жан-жақты және егжей-тегжейлі мәлімет болған жағдайда заттаңбадағы ақпарат пайдаланылуы мүмкін. Егер еркін сатылымдағы дәрілік препарат жаңа қолданыс үшін (яғни жаңа көрсетілім бойынша) зерттелуде болса, ЗБ жаңа қолдануды ескере отырып жасалуы тиіс. ЗБ қайта қарау және жөндеу жылына бір реттен сирек болмауы тиіс, және қажет болған жағдайда, Демеушінің стандартты процедураларына сәйкес қосымша енгізілу керек. ЗБ көбіне препараттың өңделу сатысына және жаңа елеулі ақпараттың келіп түсуіне қарай қайта қаралуы мүмкін. Алайда тиісті клиникалық практикаға сәйкес жаңа ақпараттардың маңыздылығы сондай болуы мүмкін - оны ЗБ жаңа редакциясына қосқанға дейін зерттеушілерге және мүмкін ҰСК/ТЭК және (немесе) уәкілетті органдарға хабарлау керек. Демеуші зерттеушілерге ЗБ актуальді редакциясының ұсынылуын қамтамсыз етеді, ал зерттеушілер ЗБ актуальді редакциясының тиісті Этика мәселелері жөніндегі комиссияға ұсынуға жауапты. Егер зерттеудің демеушісі зерттеушінің өзі болса, ол брошюраны препаратты дайындаушыдан алу мүмкіндігін қарастыруы тиіс. Егер зерттелетін препаратты демеушінің өзі тапса, ол қажетті ақпаратты зерттеу жүргізуші персоналға жеткізіп беруге тиісті. Дәстүрлі ЗБ құрастыру мүмкін болмаған бұндай жағдайларда демеуші –зерттеуші осы Стандартта қарастырылған, балама ретінде зерттеу хаттамасына ішінде ағымдағы ақпараттың ең аз көлемі, мұқият жазылған деректері бар тарау енгізуі тиіс. 7.2. Жалпы ережелер. ЗБ төмендегілер болуы тиіс: 7.2.1. Титулдық бет Демеушінің атауы, әрбір зерттелетін препараттың сипаттамасы және ЗБ редакцияланған күні көрсетіледі. ЗБ нұсқаларының нөмірін, сондай-ақ ЗБ бұрынғы редакциясының нөмірі мен күнін көрсету ұсынылады. 7.2.2. Құпиялылығын көрсету Демеуші өз қалауы бойынша ЗБ-ға зерттеуші/қабылдаушылардың ЗБ-сын тек зерттеуші ұжым және Этика мәселелері жөніндегі комиссияның танысуына және пайдалануына арналған құпиялылығы бар құжат ретінде қарастырылуы тиістігі туралы хабарландыруларын қосуына болады. 7.3. ЗБ мазмұны. ЗБ негізгілерінде әдеби дереккөздеріне сілтеме тізімі бар төмендегі тараулардан тұруы тиіс: 7.3.1. Мазмұны

7.3.2. Қысқаша шолу

Зерттелетін препараттың физикалық, химиялық, фармацевтикалық, фармакологиялық, токсикологиялық, фармакокинетикалық, метаболизмдік қасиеттері туралы, ағымдағы клиникалық әзірлеме сатысына сәйкес клиникалық қолданылуы туралы қол жетімді ақпараттың қысқаша түйіндемесі беріледі.

7.3.3. Кіріспе

Қысқаша кіріспе тарауда зерттелетін препараттың химиялық атауы, сондай-ақ егер препарат тіркелген болса, патенттелмеген және саудалық атауы, барлық белсенді ингредиенттері, зерттелетін препараттың фармакологиялық тобы, және оның ішінде сұрайтын орны, зерттелетін препаратты тексеруге негіздеме, сондай-ақ оның күтілетін алдын алу, емдік немесе диагностикалық көрсетілімдері көрсетілуі тиіс. Бұдан басқа кіріспе бөлімде зерттелетін препаратты бағалауға жалпы көзқарас тұжырымдалады.

7.3.4. физикалық, химиялық және фармацевтикалық қасиеттері және дәрілік түрі.

Зерттелетін препараттың компоненттерінің сипаттамасы, химиялық және (немесе) құрылымдық формулаларын қоса, сондай-ақ оның негізгі физикалық, химиялық және фармацевтикалық қасиеттері туралы қысқаша анықтама берілуі тиіс.

Зерттеулер барысында талапқа сай қауіпсіздік шараларын қамтамасыз ету үшін қосымша заттарын қоса, дәрілік түрдің құрамы көрсетілуі, егер талап етілсе негізделуі тиіс. Сондай-ақ дәрілік түрді сақтау және пайдалану бойынша нұсқаулық берілуі тиіс.

Басқа белгілі қосылыстармен кез келген құрылымдық ұқсастығын еске түсіру керек.

7.3.5. клиникаға дейінгі зерттеулер

Кіріспе

Зерттелетін препараттың фармакологиялық қасиеттерінің, уыттылығының, фармакокинетикасы және метаболизмінің барлық елеулі клиникаға дейінгі зерттеулерінің нәтижелері қысқаша түрде берілуі тиіс. Пайдаланылған әдістер сипатталған, алынған нәтижелер, сондай-ақ олардың адамдағы зерттелетін емдік және болжамды жағымсыз немесе болжанбаған әсерлеріне байланысты талқылаулары көрсетілген. Ақпараттың болуына/қолжетімділігіне байланысты төмендегілерді көрсетеді:

зерттеулерде пайдаланылған жануарлар түрі.

әрбір топтағы жануарлардың саны және жынысы.

дозаның өлшем бірлігі (мысалы, миллиграмм/килограмм (мг/кг)).

енгізу жиілігі.

енгізу жолы.

енгізу курсының ұзақтығы.

жүйелі таралуына қатысты ақпарат.

препарат енгізуді аяқтағаннан кейінгі бақылаудың ұзақтығы.

төмендегі аспектілерді ашуды қоса, нәтижелері:

фармакологиялық немесе уыттылық әсерінің сипаты және жиілігі;

фармакологиялық немесе уыттылық әсерінің айқындығы немесе ауырлық дәрежесі;

әсерінің дозаға тәуелділігі;

әсері басталғанға дейінгі уақыт;

әсерінің қайтымдылығы;

әсерінің ұзақтығы.

Деректерді көрнекілеу болуы үшін мүмкіндігіне қарай, кесте/тізім түрінде беру керек. Одан кейінгі тараулар ішінде байқалатын әсерлердің дозаға тәуелділігін, олардың адамға экстраполяциясын, сондай-ақ адамда зерттеуді талап ететін кез келген басқа аспектілерді қоса, зерттеудің маңыздырақ саналатын нәтижелерінің талқылаулары болуы тиіс. Қажет болған жерде жануарлардың бір ғана түріне (яғни емдеу индексін анықтау керек) препараттың тиімді және уытты емес дозасының зерттеу нәтижелерін салыстыру жүргізілуі тиіс. Бұл деректердің адамда қолдану үшін ұсынылатын дозалаумен сәйкестігін көрсету керек. Мүмкін болған барлық жағдайларда салыстыру жүргізгенде мг/кг айқындалатын дозалануын емес, препараттың қандағы/тіндердегі концентрациясын көрсету ұсынылады
.

1) клиникаға дейінгі фармакология

Бұл тарауда зерттелетін препараттың фармакологиялық қасиеттерінің және егер мүмкін болса, жануарларға жүргізілген зерттеу нәтижелері бойынша оның негізгі метаболиттерінің қысқаша сипаттамасы болуы тиіс. Қысқаша сипаттамасында болжамды емдік белсенділігін бағалау бойынша зерттеулер (мысалы, эксперименталдық патологиядағы тиімділігі, лиганд-рецепторлық өзара әрекеттесулері және әсерінің спецификалылығы), сондай-ақ қауіпсіздігі бойынша зерттеулер (мысалы, басқа, емдік бағыты жоқ фармакологиялық әсерлерін зерттеуге арналған арнайы зерттемелер) болуы тиіс.

2) препараттың жануарлардағы фармакокинетикасы және метаболизмі

Бұл тарауда зерттеу жүргізілген жануарлардың барлық түрлерінің тіндеріндегі зерттелетін препараттың фармакокинетикасының, метаболизмі және таралуының қысқаша сипаттамасы болуы тиіс. Зерттелетін препараттың және оның метаболиттерінің сіңірілуі, жергілікті және жүйелік биожетімділігі, сондай-ақ олардың жануарлардағы фармакологиялық және токсикологиялық зерттеулер деректерімен байланысы көрсетілуі тиіс.

3) токсикология

Бұл тарауда әртүрлі жануарлардағы зерттеулерде анықталған зерттеу жүргізілген препараттың уыттылық әсерінің қысқаша сипаттамасы болуы тиіс. Мүмкін болғанша, аталған тарау мазмұнының төменде келтірілген құрылымын ұстану керек:

бір рет енгізудегі уыттылығы.

көп рет енгізудегі уыттылығы.

канцерогенділігі.

арнайы зерттеулер (мысалы, жергілікті-тітіркендіргіш әсері, сенсибилизациялағыш әсерін зерттеу).

репродуктивті уыттылығы.

генетикалық уыттылығы (мутагенділігі).

7.3.6. адамда қолдану тәжірибесі

Кіріспе

1) адамдағы фармакокинетикасы және метаболизмі

Бұл тарауда зерттеу жүргізілген препараттың фармакокинетикасына қатысты қысқаша ақпарат болуы тиіс және оған төмендегілер кіруі керек (деректердің болуына қарай):

фармакокинетикасы (оның ішінде метаболизмі, сіңірілуі, плазма ақуыздарымен байланысуы, таралуы және шығарылуы).

салыстыру ретінде белгілі бір дәрілік түрді пайдалана отырып зерттеу жүргізілген препараттың биожетімділігі (абсолютті түрде, мүмкіндігіне қарай, және (немесе) салыстырмалы).

тұрғындардың субпопуляциясы (мысалы, жынысы, жасы немесе органдар функциясы бұзылуы бойынша айырмашылықтары).

өзара әрекеттесулері (мысалы, дәрілермен өзара әрекеттесулері және ас қабылдаудың әсері).

Фармакокинетикасы бойынша басқа да деректер.

2) қауіпсіздігі және тиімділігі

Жүргізілген клиникалық зерттеулер (дені сау еріктілер және (немесе) емделушілер қатыстырылған) барысында алынған зерттеу жасалған препараттың қауіпсіздігі, фармакодинамикасы, тиімділігі және әсерінің дозаға тәуелділігіне (және егер деректері болса оның метаболиттерінің) қатысты ақпарат қысқаша берілуі тиіс. Бұл деректердің интерпретациясы берілуі керек. Егер клиникалық зерттеулердің бір бөлігі аяқталған болса, деректер анығырақ түсінікті болуы үшін әртүрлі популяциядағы жеке көрсеткіштер бойынша зерттеу жасалған препараттың тиімділігі және қауіпсіздігі бойынша аяқталған зерттеулердің жиынтық есебін беру ұсынылады. Сондай-ақ барлық клиникалық зерттеулер (кез келген зерттелетін көрсетілімдер үшін зерттеулерді қоса) бойынша жағымсыз реакциялардың жиынтық кестесін пайдалану ұсынылады. Жағымсыз реакциялардың сипаты/жиілігіндегі елеулі айырмашылықтар әртүрлі көрсетілімдер үшін, сондай-ақ әртүрлі популяциялар үшін берілген.

ЗБ зерттеу жасалған препараттың, сондай-ақ соған ұқсас препараттардың жинақталған қолдану тәжірибесін негізге ала отырып, болуы мүмкін қауіптер және болжамды жағымсыз реакциялар сипатталуы тиіс. Сондай-ақ препаратты зерттеу мақсатында пайдаланғанда қолдану керек сақтық шаралары немесе бақылаудың арнайы әдістері сипатталуы тиіс.

3) тіркеуден кейінгі қолдану тәжірибесі

	ЗБ зерттеу жасалған препарат сатылымда бар немесе тіркелген ел көрсетілуі тиіс. Препараттың кейінгі тіркеу барысындағы алынған кез келген елеулі ақпарат жинақтап қорытылған түрде беріледі. Сондай-ақ ЗБ өтінім берушіге препаратты коммерциялық пайдалану үшін мақұлдаудан/тіркеуден бас тартқан немесе сатуға берілген рұқсаттың/тіркеу туралы куәліктің күші жойылған ел көрсетілуі тиіс. 7.3.7. Деректер мен нұсқаулықты зерттеуші үшін талқылау Бұл тарауда зерттелетін препараттың клиникаға дейінгі және клиникалық деректерінің талқылауы және әртүрлі қасиеттері бойынша әрқилы дереккөздерден алынған ақпараттар біріктіріліп берілуі тиіс. Осылайша зерттеушіге қолда бар деректердің ақпаратты интерпретациясын, сондай-ақ бұл ақпараттың бұдан кейінгі клиникалық зерттеулер үшін маңызы туралы қорытынды беріледі. Ұқсас препараттар бойынша жарияланған жұмыстар, егер ондайлар бар болса көрсетілуі тиіс. Бұл зерттеушінің клиникалық зерттеулер барысында туындауы мүмкін жағымсыз реакцияларға немесе басқа да мәселелерге дайындығы болуына мүмкіндік береді. Бұл бөлімнің негізгі мақсаты болжамды қауіп және жағымсыз реакциялар туралы, сондай—ақ клиникалық зерттеулер барысында қажет болуы мүмкін арнайы тесттер, бақылаудың әдістері және сақтық шаралары туралы анық түсінікті алуы үшін зерттеушіге көмектесу болып табылады. Бұл көрініс зерттелетін препараттың физикалық, химиялық, фармацевтикалық, фармакологиялық, токсикологиялық және клиникалық қасиеттері туралы қолжетімді ақпараттарға негізделеді. Клиникалық зерттеушіге сондай-ақ зерттелетін препараттың алдыңғы клиникалық тәжірибесіне және фармакологиялық қасиеттеріне негізделген диагностикалау мен емдеудің болжамды артық дозалануы және жағымсыз реакциялары бойынша нұсқаулар берілуі тиіс.
8	**7. Клиникалық зерттеулердің негізгі құжаттарының тізбесі**
	8.1. Кіріспе. Бірге немесе жеке-дара зерттеу жүгізуді және алынған деректер сапасын бағалауға мүмкіндік беретін құжаттар негізгі құжаттар болып табылады. Бұл құжаттар зерттеушінің, демеушінің және стандарт мониторының тиісті клиникалық практиканы және қолданыстағы нормативтік талаптарды сақтауының айғағы ретінде қызмет етеді. Негізгі құжаттар сондай-ақ басқа да көптеген маңызды мақсаттар үшін қызмет етеді. Негізгі құжаттарды зерттеуші (медициналық ұйымның) және демеушінің файлдарына мезгілінде орналастыру зерттеушінің, демеушінің және монитордың клиникалық зерттеулер аясындағы өз функцияларын табысты орындауларына елеулі ықпал ете алады. Бұдан басқа, әдетте бұл құжаттар зерттеу жүргізудің және жиналған деректердің нақтылығының заңдылығын растау үдерісінің бір бөлігі ретінде демеуші тарапынан және уәкілетті органдар тарапынан тәуелсіз аудиттің объектісі болып табылады. Төменде ең аз негізгі құжаттардың тізбесі келтірілген. Құжаттар әдетте олар жүргізілетін клиникалық зерттеулер сатысына қарай үш тарауға топтастырылған: 1) зерттеудің клиникалық фазасын бастар алдында; 2) зерттеудің клиникалық фазасы кезінде; 3) зерттеулер аяқталғаннан кейінгі немесе зерттеулердің мезгілінен бұрын тоқтатылуынан кейінгі. 8 тараудың төменде келтірілген қосалқы бөлімдерінде әр құжаттың мақсаты және оларды сақтау орны көрсетілген: зерттеушінің (медициналық ұйымның) немесе демеушінің, немесе екі орынның да файлдарында. Жеке элементтердің жеңіл сәйкестендірілуі жағдайында кейбір құжаттарды біріктіруге жол беріледі. Зерттеу файлдары зерттеу басталғанда зерттеушінің (медициналық ұйымның) тұрған орнында, сондай-ақ демеушінің кеңсесінде де жасалуы тиіс. Зерттеулерді тек монитор зерттеушінің (медициналық ұйымның) және демеушінің файлдарын тексергеннен кейін және тиісті файлдарда барлық қажетті құжаттардың болуын растаған соң ғана ресми түрде аяқталды деп санауға болады. Берілген стандарттағы аталған құжаттарға жеке-дара және тұтас алғанда демеушінің аудиті және уәкілетті органдар тарапынан инспекциялар (тексерулер) жүргізілуі мүмкін және осындай тексерулер жүргізілген кезде көрсетіледі. 8.2. Зерттеудің клиникалық фазасын бастар алдында. Зерттеуді формальді түрде бастағанға дейінгі жоспарлау сатысында төмендегі құжаттар жасалып және файлға орналастырылуы тиіс:

Құжаттардың атауы	Мақсаты	Төмендегі файлдарда	
		зерттеушінің (медициналық ұйымның)	демеушінің
8.2.1. Зерттеуші брошюрасы	Зерттелетін препарат туралы қажетті және актуальді ғылыми ақпараттың зерттеушіге (медициналық ұйымға) берілу фактісін құжаттамамен бекіту	X	X
8.2.2. Клиникалық зерттеуді жоспарлау құжаттары - Қол қойылған хаттама - Қол қойылған оған түзетулер (егер ондайлар болып жатса) -ЖТК үлгісі	Хаттаманы (түзетулерді) және ЖТК демеушінің және зерттеушінің бекіту фактісін құжатпен нықтап растау	X	X
8.2.3. Зерттеу субъектісіне берілетін ақпарат - Ақпаратты келісім формасы (барлық қажетті түсіндірме материалдарды қоса) - Басқа да кез келген жазбаша ақпарат - Субъектілерді зерттеуге тартуға арналған жарнама хабарландырулар (егер пайдаланылса)	Ақпараттың келісім алынған фактісін құжатпен рәсімдеу Олардың толық ақпарат алу негізінде келісім беруіне көмектесетін субъектілерге тиісінше (мазмұны және түсініктілігі тұрғысынан) жазбаша түрдегі ақпарат берілуін құжаттамамен растау Субъектілерді тарту шараларының талапқа сайлығын және мәжбүрлеу элементі жоқтығын құжатпен растау	X X X	X X
8.2.4. Зерттеулердің қаржылық аспектілері	Демеуші мен зерттеушінің (медициналық ұйымның) арасындағы зерттеу бойынша қаржылық келісімді құжаттамамен бекіту	X	X
8.2.5. Міндетті сақтандыру (егер талап етілсе)	Зерттеулерге байланысты зиян келген жағдайда субъектілерге компенсация берілуін құжаттамамен растау	X	X
8.2.6. Қатыстырылған тараптардың қол қойылған келісімшартық, мысалы: -зерттеуші (медициналық ұйым) мен демеуші арасындағы - зерттеуші (медициналық ұйым) мен келісімшарттық зерттеуші ұйымның арасындағы - Демеуші мен келісімшарттық зерттеуші ұйымның арасындағы - зерттеуші (медициналық ұйым) мен уәкілетті орган арасындағы (егер талап етілсе)	Тараптардың құқығын, міндеттері және қарым-қатынасын құжаттамамен бекіту	X X X	X X (егер талап етілсе) X X
8.2.7. Этика мәселелері жөніндегі комиссияның төмендегі құжаттарды күні қойылып және құжатпен ресімделген мақұлдауы/ қорытындысы:			

- хаттаманы және оған кез келген түзетуді - ЖТК (егер талап етілсе) - ақпаратты келісім түрін - субъектілерге берілетін кез келген басқа жазбаша түрдегі ақпарат - субъектілерді зерттеуге қатыстыру үшін берілетін жарнамалық хабарландырулар (егер пайдаланылса) - субъектілерге берілетін компенсация туралы ақпарат (болған жағдайда) - кез келген басқа рұқсат етілген (мақұлданған) құжаттар	Бұл зерттеудің Этика мәселелері жөніндегі комиссиямен қаралғанын және рұқсат етіліп (мақұлданғанын) құжаттамамен растау. Нұсқа нөмірін және құжаттың күнін көрсетеді.	Х	Х
8.2.8. Этика мәселелері жөніндегі комиссияның құрамы	Этика мәселелері жөніндегі комиссияның құрамының осы Стандарттың талаптарына сәйкестігін құжаттамамен растау	Х	Х (талап етілген орынға))
8.2.9. Рұқсат немесе хаттаманы мақұлдау немесе уәкілетті органдардың хаттама туралы хабарламасы (талап етілген орынға)	Тиісті нормативтік талаптардың рұқсаты/ мақұлдауы/уәкілетті органдардың хабарламасы зерттеу басталғанға дейін алынуын құжаттамамен растау	Х (талап етілген орынға)	Х (талап етілген орынға)
8.2.10. Зерттеушілер мен қосалқы зерттеушілердің біліктілігін растайтын түйіндеме және басқа да құжаттар	Зерттеу жүргізу үшін және (немесе) субъектілерге медициналық бақылау жасау үшін біліктілігі мен жарамдылығын құжатпен растау	Х	Х
8.2.11. Медициналық, зертханалық , техникалық процедуралар және (немесе) тесттердің хаттамасында қарастырылған мәндердің қалыпты диапазоны	Зертханалық тесттер үшін мәндердің қалыпты диапазонын құжатпен бекіту	Х	Х
8.2.12. Медициналық немесе зертханалық немесе техникалық процедуралар (тесттер): - сертификация немесе - аккредитация немесе - сапаның ішкі және (немесе) сыртқы бақылауы немесе - растаудың басқа әдістері (талап етілген жерде)	Талап етілетін тесттер жүргізу және нәтижелердің сенімділігін қамтамасыз ету үшін жабдықтар жарамдылығын құжатпен бекіту	Х (талап етілген орынға)	Х
8.2.13. Зерттелетін препараттардың қаптамасындағы заттаңба үлгілері	Зерттелетін препараттардың таңбалануына және субъектілер үшін нұсқаулықтар жарамдылығына тиісті талаптарды сақтауды құжатпен бекіту		Х
8.2.14. Зерттелетін препараттарды және шығын материалдарды	Зерттелетін препараттардың және шығын материалдарының тиісті сақтауын,		Х

қолдану бойынша нұсқаулықтар (егер ЗБ болмаса)	қаптауын, таралуын және утилизациясын қамтамасыз ету үшін нұсқаулықты құжатпен бекіту	X	
8.2.15. Зерттелетін препараттарды және шығын материалдарды жеткізуді есепке алу	Зерттелетін препараттардың және шығын материалдарының жеткізілген күнін және жеткізу жолын, серия нөмірін құжатпен бекіту. Препарат сериясын бақылауға, жеткізу шарттарын бақылауға және есеп жүргізуге мүмкіндік береді	X	X
8.2.16. Жеткізілген зерттелетін препараттардың талдау сертификаттары	Зерттелетін препараттардың құрамындағы белсенді заттардың түпнұсқалылығын, тазалығын және сандық құрамын (дозалануын) құжатпен растау		X
8.2.17. Жасырын тәсілмен жүргізілетін зерттеулерге арналған код ашу процедурасы	Басқа субъектілер үшін бүркемеленуін бұзбай бүркемеленген зерттелетін препараттың шұғыл сәйкестендіру процедурасын құжатпен бекіту	X	X (үшінші жақ, егер талап етілсе)
8.2.18. Рандомизациялық тізім	Зерттеу субъектілерінің рандомизация әдісін құжатпен бекіту		X (үшінші жақ, егер талап етілсе)
8.2.19. Зерттеу орталығын таңдау туралы монитор есебі	Зерттеу орталығының берілген зерттеуді жүргізе алатынын құжатпен бекіту (8.2.20. т. біріктірілуі мүмкін)		X
8.2.20. Зерттеу орталығының дайындығы туралы монитор есебі	Зерттеушінің және зерттеуде қатысатын қызметкерлердің зерттеу процедурасымен танысу фактісін құжатпен бекіту (8.2.19. т. біріктірілуі мүмкін)	X	X
8.2.21. Демеушінің уәкілетті орган мекенжайына клиникалық зерттеудің басталғаны туралы мәлімдемесі	Клиникалық зерттеудің басталған фактісін құжатпен бекіту	X	

8.3. Зерттеудің клиникалық фазасы уақытында.

Барлық қажетті жаңа ақпарат түсуіне қарай құжатпен рәсімделетінін растау үшін файлда бар, жоғарыда аталған құжаттарға қосымша, зерттеу барысында төмендегі құжаттарды қосу керек:

Құжаттардың атауы	Мақсаты	Төмендегі файлдарда	
		зерттеуші/ медициналық ұйымның	демеушінің
8.3.1. ЗБ жаңартылған нұсқасы	Зерттеушіге/медициналық ұйымға түсу шамасына қарай қажетті ақпараттың мезгілінде хабарланған фактісін құжатпен бекіту	X	X
8.3.2. Кез келген өзгеріс: - хаттама (түзетулер) және ЖТК - ақпаратты келісім формасы			

- субъектілерге берілетін кез келген басқа жазбаша түрдегі ақпарат - субъектілерді зерттеуге қатыстыру үшін берілетін жарнамалық хабарландырулар (егер пайдаланылса)	Зерттеу кезінде жүргізілген құжат деректерінің өзгерістерін құжатпен бекіту	X	X
8.3.3. Этика мәселелері жөніндегі комиссияның төмендегі құжаттарды күні қойылып және құжатпен ресімделген мақұлдауы (қорытындысы): - хаттаманы түзету - жаңа редакциялар: - ақпаратты келісім формасы - субъектілерге берілетін ақпаратты материалдар - субъектілерді зерттеуге қатыстыру үшін берілетін жарнамалық хабарландырулар (егер пайдаланылса) - басқа рұқсат етілген/ мақұлданған құжаттар - зерттеу бойынша мезгіл-мезгіл қарастыру нәтижелерінің құжаттамалары (талап етілген орынға)	Түзету және (немесе) жаңа редакцияны Этика мәселелері жөніндегі комиссияда қарау және мақұлдау/қорытынды беруінің фактісін құжатпен бекіту Құжаттың редакциясы және күні көрсетіледі	X	X
8.3.4. Талап етілген орынға рұқсат етілуі/ мақұлдау/ уәкілетті органдарға хабарлау: - хаттамаға және басқа құжаттарға түзету жасау үшін	Нормативтік талаптарға сәйкестігін құжатпен бекіту	X (талап етілген орынға)	X
8.3.5. Зерттеуші түйіндемесінің ағымдағы редакциясы, жаңа зерттеушілер және (немесе) бірлескен зерттеушілердің	8.2.10. т.қараңыз	X	X
8.3.6. Медициналық/ зертханалық/ техникалық процедуралардағы/ тесттердегі хаттамасында қарастыруға арналған мәндердің қалыпты диапазонының өзгерістері	Зерттеу барысында өзгерген тест мәндерінің қалыпты диапазонын құжатпен бекіту (8.2.11 т.қараңыз.)	X	X
8.3.7. Медициналық/ зертханалық/ техникалық процедуралардағы/ тесттердегі өзгерістер: - сертификация немесе - аккредитация немесе - сапаның ішкі және/ немесе сыртқы бақылауы немесе	Тесттердің зерттеу кезеңі барысында талаптарға жауап беруі жалғасатынын құжатпен бекіту (8.2.12. т.қараңыз)	X (талап етілген орынға)	X

- растаудың басқа әдістері (талап етілген жерде)			
8.3.8. Зерттелетін препараттарды және шығын материалдарды жеткізуді құжаттау	8.2.15. т.қараңыз	X	X
8.3.9. Зерттелетін препараттардың жаңа серияларының талдау сертификаттары	8.2.16.. т.қараңыз		X
8.3.10. Мониторлардың баруы туралы есептері	Монитордың баруын және олардың нәтижелерін құжаттамамен бекіту		X
8.3.11. Зерттеу үшін елеулі келіссөздер/хат алмасу (барулармен қатар): - хат алмасу - кездесу жазбалары - телефон келіссөздерінің жазбасы	Зерттеу жүргізу мәселесіне, оның әкімшілік аспектілеріне, хаттама бұзуға, жағымсыз құбылыстар бойынша есептілікке қатысты кез келген келісімді немесе елеулі келіссөздерді құжаттамамен бекіту	X	X
8.3.12. Пациенттің ақпаратты келісім/ ақпараттық парағының қол қойылған формасы	Әрбір субъектінің келісімі зерттеуге қатысу басталғанға дейін осы ережеге және хаттамаға сәйкес алынғанын құжатпен бекіту . Бұдан басқа тікелей араласу үшін рұқсатты алынғанын құжатпен бекіту (8.2.3. тарауын қараңыз)	X	
8.3.13. Бірінші құжаттама	Субъектінің бар екенін және жиналған деректердің нақтылығы фактісін құжатпен бекіту. Зерттеуге, емдеуге және субъект сыртартқысына қатысты бастапқы құжаттарды қосу	X	
8.3.14.Толтырылған, күні көрсетілген және қол қойылған жеке тіркеу картасы (ЖТК)	Зерттеушінің/ медициналық ұйымның тіркелген деректерін зерттеушінің немесе уәкілетті қызметкерлермен расталуын құжатпен рәсімдеу	X (көшірмесі)	X (түпнұсқа)
8.3.15. ЖТК түзетуді құжаттау	Бастапқы деректерді жазғаннан кейінгі ЖТК жасалған барлық өзгерістерді/қосымшалар немесе түзетулерді құжатпен бекіту	X (көшірмесі)	X (түпнұсқа)
8.3.16. Зерттеушінің күрделі жағымсыз құбылыстар және тиісті есебі туралы Демеушіге хабарламасы	4.11. тарауларына сәйкес демеушіге зерттеушінің күрделі жағымсыз құбылыстар және тиісті есеп туралы хабарламасы	X	X
8.3.17.. Зерттеушінің және (немесе) демеушінің медициналық ұйымдарға (қолданылатыны) уәкілетті органдарды және болжанбаған күрделі жағымсыз дәрілік реакциялар және де басқа да қауіпсіздік ақпараттары туралы Этика мәселелері жөніндегі комиссияға хабарламасы	5.17. және 4.11.1. қосалқы тарауларына сәйкес болжанбаған күрделі жағымсыз реакциялар туралы және 5.16.2. және 4.11.2. тарауларына сәйкес қауіпсіздік бойынша басқа да ақпаратты демеушінің/зерттеушінің/ медициналық ұйымның (қолданылатыны) уәкілетті органға және Этика мәселелері жөніндегі комиссияға хабарламасы	X (талап етілген орынға)	X

8.3.18. Демеушінің зерттеушіге қауіпсіздік бойынша ақпараттар мәлімдеуі	5.16.2. тарауларына сәйкес қауіпсіздік бойынша ақпаратты демеушінің зерттеушіге хабарлауы	X	X
8.3.19. Этика мәселелері жөніндегі комиссияға және уәкілетті органдарға берілетін аралық немесе жылдық есеп	4.10. тарауына сәйкес Этика мәселелері жөніндегі комиссияға және 5.17.3. тарауына сәйкес уәкілетті органдарға берілетін аралық немесе жылдық есептер	X	X (талап етілген орынға)
8.3.20. Субъектілердің скрининг журналы	Скрининг зерттеулері алдындағы жүргізілген субъектілерді сәйкестендіруді құжатпен бекіту	X	X (талап етілген орынға)
8.3.21. Субъектілердің сәйкестендіретін коды тізімі	Зерттеуге қосылғанда сәйкестендіру коды берілген барлық субъектілердің атауының құпия тізімін зерттеуші/медициналық ұйымның сақтауын құжатпен растау Зерттеуші/ ұйымға кез келген субъектіні сәйкестендіруге мүмкіндік береді	X	
8.3.22. Субъектілерді қосуды тіркеу журналы	Сәйкестендіру коды бойынша субъектілерді қосудың хронологиялық бірізділігін құжатпен бекіту	X	
8.3.23. Зерттеу орталығындағы зерттелетін препараттың есепке алынуы	Зерттелетін препараттың хаттамаға сәйкес пайдаланылуын құжатпен бекіту	X	X
8.3.24. Қол қою үлгілерінің парағы	Деректерді және (немесе) түзетулерді ЖТК енгізуге уәкілетті барлық адамдардың қол қою үлгілері мен аты-жөнін құжатпен бекіту	X	X
8.3.25. Биологиялық сұйықтықтар/тіндердің сақталатын үлгілерінің есепке алынуы (егер бар болса)	Қайта талдау жүргізу қажет болған жағдайда сақталатын үлгілердің орналасқан орнын және сәйкестігін құжатпен бекіту	X	X

8.4. Зерттеу аяқталғаннан немесе мерзімінен бұрын тоқтатылғаннан кейін.

Зерттеу аяқталғаннан немесе мерзімінен бұрын тоқтатылғаннан кейін 8.2. және 8.3. аталған барлық құжаттар төменде көрсетілетін құжаттармен бірге зерттеу файлында болуы тиіс:

Құжаттардың атауы	Мақсаты	Төмендегі файлдарда	
		зерттеушінің (медициналық ұйымның)	демеушінің
8.4.1. Зерттеу орталығындағы / медициналық ұйымдағы зерттелетін препараттың есепке алынуы	Зерттелетін препараттың хаттамаға сәйкес пайдаланылуын құжатпен бекіту. Зерттеу орталығы/медициналық ұйым алған, субъектілерге берген, субъектілер қайтарған және демеушіге қайтарылған зерттелетін препараттың мөлшерін ақырғы есептеу нәтижесін құжатпен бекіту	X	X
8.4.2. Зерттелетін препаратты жою бойынша құжаттар	Демеушімен немесе зерттеу орталығында/ медициналық ұйымда зерттелудегі	X (егер препарат клиникалық	X

	пайдаланылмаған препараттарды жою фактісін құжатпен бекіту	базада жойылса)	
8.4.3. Субъектілердің сәйкестендірілген кодының қорытынды тізімі	Оларды кейін бақылау қажет болған жағдайда зерттеуге қосылған барлық субъектілерді сәйкестендіру мүмкіндігін жасау. Келісілген мерзім ішінде құпиялылық талаптарын сақтай отырып, тізім сақталуы тиіс	Х	
8.4.4. Аудит сертификаты (егер бар болса)	Аудит жүргізу фактісін құжатпен бекіту		Х
8.4.5. Зерттеу орталығындағы зерттеу аяқталғаны туралы монитордың қорытынды есебі	Соңғы визит үшін қажетті, зерттеудің барлық іс-шараларының аяқталуын, тиісті файлдарда негізгі құжаттардың көшірмесі болуын құжатпен бекіту		Х
8.4.6. Субъектілерді топ және код ашылуы бойынша бөлудің құжаттамасы	Орын алған код ашу жағдайларын құжатпен бекіту үшін демеушіге қайтарылады		Х
8.4.7. Этика мәселелері жөніндегі комиссия (егер талап етілсе) және уәкілетті органға (қолданылатын орында) ұсынылатын зерттеушінің қорытынды есебі	Зерттеудің аяқталуын құжатпен бекіту	Х	
8.4.8. Клиникалық зерттеулер туралы есеп	Зерттеу нәтижелері мен олардың интерпретациясын құжатпен бекіту	Х (егер қолданылса)	Х

Тиісті клиникалық практика стандартына 1-қосымша

КЛИНИКАЛЫҚ ЗЕРТТЕУЛЕР БАРЫСЫНДАҒЫ ҚАУІПСІЗДІК ТУРАЛЫ АҚПАРАТТЫ БЕРУ ТӘРТІБІ

1. Клиникалық зерттеу барысындағы қауіпсіздік туралы ақпарат ұсыну бойынша демеушінің міндеттері

1.1. Жазбаша стандартты процедуралар жүйесін ұйымдастыру

Демеуші құжаттау функциясын орындау, деректер жинау, валидациялау, бағалау, мұрағаттау, есептілік және клиникалық зерттеулер жүргізгенде анықталған жағымсыз реакциялар бойынша представления келесі ақпаратты ұсыну кезінде сапа стандарттарының талап етілген деңгейін қамтамасыз ету мақсатында жазбаша стандартты процедураларды ұйымдастыруға жауап береді.

1.2. Күрделі күтілмеген жағымсыз реакциялар туралы ақпарат ұсыну мерзімі

1.2.1. Демеуші сараптама ұйымына және тиісті клиникалық базалардың Этика мәселелері жөніндегі комиссиясына аталған комиссиялардың процедураларына сәйкес Қазақстан Республикасында жүргізуге мақұлданған клиникалық зерттеулер барысында анықталған зерттелетін препаратқа қатысты барлық күрделі күтілмеген жағымсыз реакциялар (бұдан әрі- ККЖР) туралы ақпарат ұсынады:

ККЖР анықталғаны туралы ақпарат алған күннен бастап 7 күнтізбелік күнге дейін, егер олар өлімге соқтырса немесе өмірге қауіп төндірсе;

ККЖР анықталғаны туралы ақпарат алған күннен бастап 15 күнтізбелік күнге дейін, басқа күрделі күтілмеген жағымсыз реакциялар үшін.

1.2.2. Демеушіде өлім жағдайы немесе өмірге қауіп төндіретін жағдай туралы шұғыл хабарлама ұсынылған күні толық ақпарат болмаған жағдайда демеуші бастапқы хабарлама ұсынылған күннен бастап

8 күнтізбелік күнге дейін анықталған күрделі күтілмеген жағымсыз реакция туралы келесі шұғыл хабарлама түрінде ұсынылатын толық ақпарат алу бойынша барлық шараларды қабылдайды.

1.2.3. Демеуші анықталған күрделі күтілмеген жағымсыз реакция бойынша жаңа маңызды ақпарат алған жағдайда аталған ақпарат оны алған күннен бастап 15 күнтзбелік күн ішінде келесі хабарлама түрінде ұсынылады.

1.2.4. Күрделі күтілмеген жағымсыз реакциялар туралы ақпарат ұсыну бойынша талаптар салыстыру препараты мен плацебоны қоса, зерттелетін препаратқа қолданылады. Плацебо қабылдаумен байланысты ККЖР шұғыл ұсынуға жатпайды, плацебоның құрамына кіретін компоненттермен негізделген жағдайларды қоспағанда.

1.3. Күрделі күтілмеген жағымсыз реакциялар туралы ақпаратқа қойылатын талаптар

1.3.1. Күрделі күтілмеген жағымсыз реакция туралы талап етілетін ең аз ақпарат

Белгіленген мерзімде анықталған күрделі күтілмеген жағымсыз реакция туралы бастапқы шұғыл хабарлама ұсыну кезіндегі ең аз ақпаратқа мыналар кіреді:

күдікті зерттелетін препаратты көрсету; жағымсыз реакция дамыған зерттеу субъектісінің идентификациялық коды;

күрделі және күтілмеген деп танылған және зерттелетін препаратпен себеп-салдарлық байланыстың болуы болжамдалған жағымсыз реакцияны және оның қорытындысын сипаттау;

себеп-салдарлық байланысты бағалау нәтижесі;

жағымсыз реакция туралы ақпарат алынған дереккөз; жағымсыз реакция туралы хабарламаның демеуші берген идентификациялық нөмірі;

зерттеу хаттамасының нөмірі.

1.3.2. Күрделі күтілмеген жағымсыз реакция туралы толық ақпарат

"Қауіпсіздік бойынша деректерді басқару – жағымсыз реакциялардың жекелеген жағдайлары туралы хабарламалар беруге арналған деректердің элементтері" E2B үйлестіру жөніндегі Халықаралық конференция нұсқаулығының талаптарына сай келетін ККЖР жағдайы туралы толық ақпарат ұсынылуын және келесі жиналуын қамтамасыз ету керек.

1.4. Қауіпсіздік бойынша анықтамалық ақпарат

1.4.1. Зерттелетін препараттың қауіпсіздігі бойынша анықтамалық ақпарат

Клиникалық зерттеу жүргізу барысында зерттелетін препаратқа анықталған КЖР алдын ала.анықтау мақсатында КЖР анықталған күні қолданыста болатын ЗБ нұсқасы пайдаланылады.

1.4.2. Тіркелген дәрілік препараттың қауіпсіздігі бойынша анықтамалық ақпарат

КЖР анықталған елдің аумағында тіркелген клиникалық зерттеу жүргізу барысында зерттелетін препаратқа анықталған КЖР алдын ала.анықтау мақсатында жағымсыз реакция анықталған күні қолданыста болатын медициналық қолдану жөніндегі нұсқаулықтың нұсқасы пайдаланылады.

1.5. Қауіпсіздік бойынша өзге ақпарат ұсыну

Демеуші 15 күнтізбелік күн мерзімінде шұғыл тәртіпте Қазақстан Республикасындағы сараптама ұйымына және тиісті клиникалық орталықтардың Этика мәселелері жөніндегі комиссиясына аталған комиссиялардың процедураларына сәйкес зерттелетін препараттың пайда-қауіп арақатынасын бағалауды өзгертетін немесе оның тағайындалуы бойынша ұсынымдардағы өзгерістер үшін, сонымен қатар зерттеуді әрі қарай жүргізу мүмкіндігін қайта қарау үшін негіз ретінде қызмет атқаратын қауіпсіздік бойынша өзге ақпарат ұсынады:

1.5.1. күтілетін күрделі жағымсыз реакциялар сипатының күтілетін жиілігі мен өзгерісінің клиникалық тұрғыдан маңызды артуы туралы;

1.5.2. клиникалық зерттеуге қатысуын аяқтағаннан кейін пациентте дамитын күрделі жағымсыз реакциялар туралы;

1.5.3. клиникалық зерттеу жүргізуге немесе пациенттердің қауіпсіздігіне ықпал етуі мүмкін зерттелетін препараттың әзірлемесіне байланысты мынадай жаңа деректер туралы:

зерттеу жүргізу процедурасымен байланысты күрделі жағымсыз құбылыстар, оның негізінде зерттеу жүргізу хаттамасына өзгерістер енгізу талап етіледі;

өмірге қауіп төндіретін паталогияда қолданылатын зерттелетін препарат тиімділігінің жоқтығы;

жақында аяқталған жануарларға жүргізілген зерттеулер барысында алынған қауіпсіздік бойынша жаңа маңызды деректер, оның ішінде анықталған канцерогенді әсер және ауырлығы мен маңыздылығы бойынша ұқсас деректер;

ұқсас зерттелетін препараттың қауіпсіздігін бағалаудағы өзгеріспен негізделген басқа елдегі (елдердег) зерттеулерді уақытынан бұрын тоқтату немесе уақытша тоқтату;

зерттеу субъектілері үшін пайда-қауіп арақатынасын өзгертетін қауіпсіздік бойынша өзге деректер;

1.5.4. зерттелетін препараттың қауіпсіздігіне қатысты клиникалық зерттеу нәтижелерін тәуелсіз бағалау жөніндегі Топтың ұсынымдары туралы.

1.6. Қауіпсіздік бойынша ақпарат ұсыну формасы

1.6.1. Қазақстан Республикасындағы сараптама ұйымына және Этика мәселелері жөніндегі комиссияға күрделі күтілмеген жағымсыз реакциялар туралы ақпарат ұсыну формасы.

ККЖР туралы ақпаратты Қазақстан Республикасындағы сараптама ұйымына және Этика мәселелері жөніндегі комиссияға жағымсыз реакция туралы хабарлама түрінде демеуші ұсынады. Хабарламалар форматы "Қауіпсіздік бойынша деректерді басқару – жағымсыз реакциялардың жекелеген жағдайлары туралы хабарламалар беруге арналған деректердің элементтері" E2B үйлестіру жөніндегі Халықаралық конференция нұсқаулығының талаптарына сай келеді.

1.6.2. ККЖР туралы ақпаратты зерттеушілерге ұсыну формасы

ККЖР туралы ақпарат зерттеушілерге ұзақтығы зерттелетін препараттың қауіпсіздік профилімен және анықталған ККЖР мөлшерімен анықталатын кезеңде жағымсыз реакцияларды қысқаша сипаттай отырып тізбелеу формасында жалпыланған түрде ұсынылады. Аталған тізімге есептік кезеңдегі қауіпсіздік профилін ағымдағы бағалау бойынша қысқаша қорытынды тіркеледі.

1.6.3. Қауіпсіздік бойынша өзге ақпарат ұсыну формасы

Қауіпсіздік бойынша өзге ақпарат осы қосымшаның 1.5. тармағына сәйкес Қазақстан Республикасындағы сараптама ұйымына және Этика мәселелері жөніндегі комиссияға демеуші клиникалық зерттеудің атауын , зерттеу хаттамасының нөмірін және қауіпсіздік бойынша жаңа ақпараттың қысқаша сипаттамасын көрсете отырып ұсынады.

1.7. Қауіпсіздік бойынша ақпаратты ұсыну талаптарының таралу саласы

1.7.1. Осы қосымшаның 1.2.-1.5. т.ш. талаптары анықталған ККЖР бойынша ақпарат және зерттелетін препараттың қауіпсіздігі бойынша өзге ақпарат ұсыну Қазақстан Республикасының аумағында жүргізуге мақұлданған клиникалық зерттеулерге қатысты барлық клиникалық орталықтарға қолданылады, онда демеуші немесе оның серіктесі, Қазақстан Республикасының аумағында орналаспаған клиникалық орталықтарды қоса шарт негізінде зерттелетін препаратқа киникалық зерттеу жасайды.

1.7.2. Осы қосымшаның 1.2 тармағының анықталған ККЖР бойынша ақпарат ұсыну талаптары демеуші немесе оның серіктесі орындайтын клиникалық зерттеулерге қолданылады, онда зерттелетін препаратқа дәрілік түріне, дозалануына, дозалау режиміне және көрсетілімдеріне қарамастан бір ғана әсер етуші зат кіреді.

1.8. Зерттелетін препаратпен байланысты емес күрделі жағымсыз реакциялар

Клиникалық зерттеу жүргізу кезінде анықталған және зерттелетін препаратты емес, өзге де тағайындалатын дәрілік препараттарды тағайындаумен өзара байланыс (зерттелетін препаратпен өзара әрекеттесу реакциялары жоққа шығарылғанда) анықталатын КЖР туралы ақпаратты демеуші Қазақстан Республикасындағы сараптама ұйымына немесе қолданыстағы заңнамаға сәйкес тиісті тіркеу куәлігі иелеріне ұсынуы тиіс

1.9. Рандомизациялық кодты ашу

1.9.1. ККЖР жағдайында рандомизациялық кодты ашу бойынша талаптар

ККЖР ретінде бағаланатын жағымсыз құбылыс туралы хабарлама алған жағдайда демеуші тікелей аталған жағымсыз реакция дамыған зерттеу субъектісінің рандомизациялық кодын ашуды жүзеге асырады. Демеуші рандомизация кодын ашу нәтижелерін ескере отырып сараптама ұйымына анықталған ККЖР туралы ақпаратты шұғыл ұсыну бойынша осы қосымшаның 1.2. т.ш. талаптарын орындайды. Бұл ретте демеуші клиникалық зерттеуді әрі қарай жүргізуге жауапты, сонымен қатар деректерді өңдеуге жауапты тұлғалар (мониторлар, зерттеушілер) үшін осындай жағдайлар бойынша жасырындылықты сақтайды. Зерттеу субъектілерінің рандомизациялық кодтарын ашумен жағымсыз реакциялар бойынша ақпарат Қазақстан Республикасындағы сараптама ұйымына жағымсыз реакциялар бойынша ақпарат ұсыну талаптарын орындауға жауапты тұлғаларға, Қазақстан Республикасының уәкілетті орган

өкілдеріне, Этика мәселелері жөніндегі комиссия мүшелеріне, Клиникалық зерттеу нәтижелерін тәуелсіз бағалау тобының мүшелеріне немесе клиникалық зерттеу жүргізу барысында қауіпсіздікке тұрақты бағалау жүргізуге жауапты тұлғаларға қолжетімді. Зерттеушілер үшін клиникалық зерттеу жүргізу барысында рандомизациялық кодты ашу зерттеу субъектісінің қауіпсіздігін қамтамасыз ету үшін қажет болған жағдайда ғана орындалады.

1.9.2. Рандомизациялық кодты ашу нәтижелері тиісті түрде демеуші мен уәкілетті органдардың дерекқорларында сипатталады. ЗБ-дағы қауіпсіздік бойынша ақпаратты жаңарту емдеу кодының ашылуымен деректерді талдау негізінде орындалады.

1.9.3. Айрықша популяциялар

Асқынулар мен өлім-жітімнің жоғары деңгейі тән популяцияның қатысуымен болған клиникалық зерттеулер жүргізгенде, тиімділікті бағалау бойынгша соңғы нүктелер бір мезгілде ККЖР болып табылған жағдайда немесе өлім немесе өзге күрделі жағымсыз жағдай зерттелетін препараттың тиімділігін бағалау бойынша соңғы нүкте болып табылғанда клиникалық зерттеу нәтижелерінің дұрыстығы рандомизациялық кодтарды жүйелі түрде ашу кезінде бұзылады. Осы немесе осыған ұқсас жағдайларда демеуші клиникалық зерттеу хаттамасының мақұлдауын алғанда уәкілетті органмен келісім бойынша негізгі ауру ағымымен негізделген қандай күрделі құбылыстар рандомизациялық кодтарды жүйелі түрде ашуға және ақпаратты сараптама ұйымына шұғыл ұсынуға жатпайтынын анықтау керек. Мұндай жағдайларда міндетті болып орындалып отырған клиникалық зерттеудің қауіпсіздігі бойынша деректерді тұрақты бағалау және талдау және клиникалық зерттеуді әрі қарай жүргізу ықтималдығы, зерттеу хаттамасына өзгерістер енгізу немесе клиникалық зерттеуді тоқтату бөлімінде демеушіге арналған ұсынымдарды анықтау мақсатында клиникалық зерттеу нәтижелерін тәуелсіз бағалау тобының қызмет етуін тағайындау және қамтамасыз ету табылады.

1.10. Қауіпсіздік бойынша ақпаратты жыл сайынғы ұсыну

Демеуші клиникалық зерттеудің бүкіл мерзімі ішінде аумағында зерттелетін препараттың клиникалық зерттеу жүргізілетін Қазақстан Республикасындағы сараптама ұйымына мазмұны осы Стандарттың “ Әзірленетін дәрілік препараттың қауіпсіздігі бойынша кезеңдік есепке қойылатын талаптар” 3.1 қосымшасында келтірілген талаптарға сай келетін зерттелетін препараттың қауіпсіздігі бойынша кезеңдік есепті жыл сайын ұсынады.

Зерттелетін препараттың қауіпсіздігі бойынша кезеңдік есеп жөніндегі ақпарат Этика мәселелері жөніндегі комиссияға осы Стандарттың "Әзірленетін дәрілік препараттың қауіпсіздігі бойынша кезеңдік есепке қойылатын талаптар" 3.1 қосымшасына сәйкес күрделі жағымсыз реакциялардың құрылымдалған тізбесін қоса ұсыну арқылы есептің негізгі мазмұнын қысқаша баяндау түрінде Қазақстан Республикасындағы сараптама ұйымына ұсынады.

2. Клиникалық зерттеу барысында анықталған жағымсыз реакциялар туралы ақпарат ұсыну бойынша зерттеушінің міндеттері.

2.1. Демеушіге қауіпсіздік бойынша ақпарат ұсыну

2.1.1. Зерттеуші анықталған (немесе анықтау туралы ақпарат алған) күннен бастап 24 сағаттан аспайтын мерзімде дереу хабарлауды талап етпейтін ретінде хаттамада немесе басқа құжатта (ЗБ) анықталған күрделі жағымсыз құбылыстардан басқа дереу демеушіге барлық күрделі жағымсыз құбылыстар туралы ақпаратты ұсынады.

КЖҚ туралы шұғыл хабарламаны ұсынғаннан кейін зерттеуші демеушіге клиникалық зерттеудің пайда-қауіп арақатынасын қайта қарау қажеттілігін бағалауға мүмкіндік беретін күрделі жағымсыз құбылыс бойынша егжей-тегжей хабарламаны демеушіге ұсынады.

2.1.2. Зерттеуші демеушіге жағымсыз реакциялар және клиникалық зерттеу хаттамасымен анықталатын мерзімдерде қауіпсіздікті бағалау үшін зерттеу хаттамасында критикалық деп анықталған зертхана көрсеткіштерінің ауытқулары туралы ақпаратты ұсынады.

2.2. Қауіпсіздік бойынша ақпаратты Қазақстан Республикасындағы сараптама ұйымына ұсыну

Осы құжат шеңберінде қарастырылмаған зерттелетін препаратқа қатысты анықталған КЖР туралы ақпаратты ұсыну бойынша қосымша талаптар Қазақстан Республикасының қолданыстағы заңнамасымен анықталады.

"Клиникалық зерттеу барысында"
қауіпсіздік бойынша ақпарат ұсыну

тәртібіне"
1 қосымшаға 1.1. қосымша

ӘЗІРЛЕНЕТІН ДӘРІЛІК ПРЕПАРАТТЫҢ ҚАУІПСІЗДІГІ БОЙЫНША КЕЗЕҢДІК ЕСЕПКЕ ҚОЙЫЛАТЫН ТАЛАПТАР

1. Терминдер мен анықтамалар

1.1. Маңызды идентификацияланған қауіп және маңызды потенциалды қауіп – дәрілік препараттың пайда-қауіп ақ ететін немесе қоғамдық денсаулық сақтау үшін салдары бар идентификацияланған қауіп және маңызды потенциалд

1.2. Деректер жинаудың аяқталу күні - зерттелетін препараттың қауіпсіздігі бойынша кезеңдік есепке қосу үшін аяқталу күні.

1.3. Аяқталған клиникалық зерттеу – нәтижесі бойынша клиникалық зерттеудің қорытынды есебі құрастырылған к

1.4. Идентификацияланған қауіп – фармакотерапияның жағымсыз салдары, ол үшін күдікті дәрілік препаратпен болуы туралы дұрыс дәлел алынған.

1.5. Интервенциялық клиникалық зерттеу – клиникалық зерттеу, онда зерттеу субъектілеріне профилактикалы препараттарды тағайындау, хирургиялық араласымдар, мінез-құлық терапиясы және аталған араласымдардың ден көрсеткіштеріне ықпалын бағалау мақсатында басқа шаралар түрінде бір немесе бірнеше медициналық араласымда тағайындалуы орындалады.

1.6. Зерттелетін препарат – "Клиникалық зерттеу барысында қауіпсіздік бойынша ақпарат ұсыну тәртібі" 3 қ зерттелетін препарат деп әзірлеуде болып табылатын препарат есептеледі. Аталған қосымша шеңберінде терми және салыстыру препараттары мен плацебоны қамтымайды.

1.7. Әзірленетін дәрілік препараттың халықаралық мақұлдау күні (ӘДПХМК) – әлем елдерінің кез келгенін клиникалық зерттеу жүргізу үшін алғашқы мақұлданған күні.

1.8. Айрықша назар аударылуы тиіс жағымсыз құбылыстар - зерттелетін препаратқа немесе зерттеуші тарапынан мониторингілеуін және дереу хабарлауын талап ететін демеушінің зерттеу бағдарламасына қатысты айры медициналық мүддесі бар жағымсыз құбылыс. Аталған жағымсыз құбылыстар тиісінше сипаттау және бағалау м зерттеу талап етілуі мүмкін. Айрықша назар аударылуы тиіс жағымсыз құбылыстың сипатына қарай демеушіде шұғыл ақпарат ұсну талап етіледі.

1.9. Интервенциялық емес клиникалық зерттеу – келесі талаптарға сай келетін зерттеу (сынақ):

а) дәрілік препарат медициналық қолдану жөніндегі нұсқаулыққа сәйкес тағайындалады;

б) пациентке белгілі бір ем тағайындау туралы шешім зерттеу хаттамасына сәйкес ерте қабылданбайды, бірақ қолд сай келеді және дәрілік препаратты тағайындау пациентті зерттеуге қосу туралы шешімнен айқын бөлектелген;

в) пациенттерге қандай да бір қосымша диагностикалық немесе бақылау процедуралары, ал алынған дере эпидемиологиялық тәсілдер пайдаланылады.

1.10. Күтілетін тиімділік (пайда) – зерттелетін өнім үшін әлі белгіленбеген, бірақ дәрілік препараттардың аталған туралы қолда бар білімдерге немесе алдыңғы клиникалық немесе клиникаға дейінгі зерттеу деректеріне сүйен тиімділік (пайда).

1.11. Клиникалық әзірлеу бағдарламасы – тағайындау көрсетіліміне және дәрілік түріне қарамастан бір ғана зерт клиникалық зерттеулер жинағы.

1.12. Жалғасып жатқан клиникалық зерттеу – нәтижелері бойынша қорытынды есеп дайындалмаған, талдаудың уа немесе аяқталуына қарамастан зерттеу субъектілерін қосуы басталған клиникалық зерттеу.

1.13. Потенциалды қауіп - фармакотерапияның жағымсыз салдары, оған қатысты дәрілік препаратпен өзара б бойынша күдіктер үшін негіздемелер бар, алайда аталған өзара байланыс тиісінше расталмаған.

1.14. Регистр – қандай да бір белгімен сипатталатын пациенттер бойынша деректер жинағы. Аталған белгі ауру (ау немесе спецификалық әсер (дәрілік регистр) болып табылады. Регистр стандартталған сауалнаманы пайдалана бойынша деректердің белгілі бір жиынтығын проспективтік жинауға жолданған. Дәрілік регистрлер зерттел ықпалына ұшырған популяция бойынша және (немесе) белгілі бір популяция бойынша белгілі бір уақыт аралығын жолданған. Пациенттерді стандартталған сауалнаманы пайдалана отырып жағымсыз құбылыстар туралы деректер з зерттеуге қосуға болады. Регистрлер сигналды күшейту үшін, әсіресе сирек жағымсыз реакциялар үшін пайдалы бо

1.15. Сигнал – бір немесе бірнеше дереккөзден келіп түсетін ақпарат, ол жаңа потенциаллы себеп-салдарлық б дәрілік препараттың әсері мен жағымсыз құбылыстың немесе сигналды верификациялау бойынша алдағы әрекетте бағаланатын өзара байланысқан жағымсыз құбылыстар жиынтығының арасындағы белгілі өзара байланыстың болуын көздейді.

1.16. Зерттеуші-демеуші – клиникалық зерттеуді бастамалайтын және өз бетімен немесе өзге зерттеушілермен орь
және оның тікелей басшылығымен дәрілік препараттың зерттеу субъектілеріне тағайындалуы, берілуі нем
орындалады. Зерттеуші-демеушінің міндетіне демеушінің де, зерттеушінің де міндеттері кіреді.

2. Кіріспе

Зерттелетін препараттың клиникалық әзірлемесін орындау кезінде қауіпсіздік бойынша ақпаратты кезең
субъектілерінің қаупін үздіксіз бағалау үшін шешуші мәнге ие. Маңызды болып аталған талдау нәтижелерін
препараттың қауіпсіздік профиліне қатысты деректер алуға қатысты, сонымен қатар қауіпсіздік бойынша туын
қатысты қабылданған әрекеттерге қатысты хабарламалар туралы Қазақстан Республикасының уәкілетті органына ж
тараптарға (Этика мәселелері жөніндегі комиссия) жүйелі түрде хабарлау табылады. Әзірленетін (зерттелетін) дәр
бойынша кезеңдік есеп әзірленетін (зерттелетін) препараттар (әзірлемесі жалғасып жатқан тіркелген препаратта
кезеңдік есеп үшін стандарт болып табылады.

РКЕ негізгі мақсаты төмендегілер арқылы тіркеу статусына қарамастан есептік кезең аралығында жиналған зерт
қауіпсіздігі бойынша ақпаратты егжей-тегжей және терең жыл сайынғы бағалауды ұсыну болып табылады: (1) есеп
алған зерттелетін өнімнің қауіпсіздік профилі бойынша ақпараттағы ықтимал айырмашылықтарды бағалау; (2) зер
қауіпсіздігін қамтамасыз етуге ықпал етуі мүмкін қауіпсіздік профилінің жаңа анықталған аспектіле
идентификацияланған және потенциалды қауіптерді ағымдағы бағалау және басқару бойынша деректерді жинақ
тексерудің немесе әзірлеу бағдарламасының және зерттеу нәтижелерінің жағдай бойынша жаңартуларды ұсыну.

РКЕ демеушінің зерттелетін препараттың қауіпсіздік профилі бойынша деректерді тиісті түрде мониторингіле
қамтамасыз ететінін растауға мүмкіндік беретін ақпаратты уәкілетті органдарға ұсынады. РК-де баяндауға есептік
қауіпсіздік профилінің барлық жаңа аспектілері жатады. РКЕ қауіпсіздік бойынша маңызды жаңа деректер туралы
мақсатында немесе қауіпсіздік профилінің жаңа аспектілерін анықтау тәсілі ретінде пайдаланылмайды.

РКЕ-ге кіретін негізгі ақпарат тіркеу статусына қарамастан дәрілік препараттар мен биологиялық заттардың к
деректері мен нәтижелері болып табылады. дәрілік препаратты тіркегеннен кейін клиникалық тексеруді жалға
РКЕ-ге тіркеуден кейінгі зерттеу деректері де кіреді. РКЕ әзірленетін (зерттелетін) препаратты бағалауға жо
препараттары және плацебо бойынша ақпарат оған зерттеу субъектілерінің қауіпсіздігі жағдайында ғана кіреді.

РКЕ-ге барлық жалғасып жатқан клиникалық зерттеуерде және төмендегілерді қоса есептік кезең аралығында
немесе аяқтаған өзге де зерттеулер барысында алынатын қауіпсіздік бойынша ақпарат кіреді:

әзірленетін (зерттелетін) препаратты клиникалық зерттеу (адамдағы фармакологиялық зерттеу, емдік іздеу зер
растайтын зерттеулер [I-III фаза]);

мақұлданған көрсетілімдер бойынша тіркелген дәрілік препаратты клиникалық зерттеу (емдік қолданылуын зертте
зерттелетін препаратты емдік қолдану (кеңейтілген қолжетімділік бағдарламалары, аяушылық ниеттен болған е
байланысты қолдану бағдарламалары);

дәрілік затты өндіру үдерісіндегі өзгерістерді ұстап тұру үшін жүргізілетін клиникалық зерттеулер.

РКЕ сондай-ақ әзірленетін (зерттелетін) препараттың қауіпсіздігіне қатысты маңызды болып табылатын өзге де де
келесі деректер кіреді:

қадағаланатын және эпидемиологиялық зерттеулер;

клиникаға дейінгі зерттеулер (токсикологиялық зерттеулер және тірі организмнен тыс (in vitro) зерттеулер);

зерттелетін препаратқа қатысы бар басқа да РКЕ;

өндірістік және микробиологиялық өзгерістер;

медициналық әдебиетте жақында жарияланған;

нәтижелері бойынша тиімділік жеткіліксіздігі анықталған клиникалық зерттеулер, бұл зерттеу субъектілерінің қ
ықпал етуі мүмкін еді (күрделі немесе өмірге қауіп төндіретін патология жағдайында негізгі аурудың нашарлауы);

осындай терапиялық кластағы қауіпсіздік бойынша деректердің өзге дереккөздері;

егер шарт келісімдерінде көзделген болса демеушінің әзірлеу бойынша серіктестерімен жүргізілген клиникалық зер

3. Жалпы қағидаттар

3.1 Әсер етуші затқа арналған бірыңғай РОБ

Шек қойылмайтын талдауды және зерттелетін препараттың қауіпсіздігі бойынша деректер беруді қамтамасыз ету
барлық дәрілік түрлер және дозалануы, зерттелетін популяцияға тағайындауға көрсетілімі бойынша деректері бар
Бұл мүмкін болмаған жағдайда (демеуші деректерге қол жеткізе алмағанда), есептің кіріспе бөлімінде тиісінше түс
Егер зерттелетін препараттың әзірленуінде бірден артық демеуші қатысатын жағдай болса, атап айтқанда
орындағанда немесе басқа шартты келісім негізінде демеушілер бірыңғай РОБ береді.

3.2 РОБ берудің мерзімділігі және деректер жинаудың аяқталатын күні

Жыл сайынғы есеп беру бойынша кезеңнің басталуы МДОРЛП сәйкес анықталады. МДОРЛП айы мен күні Р
жылдық кезеңнің есебі басталатын күн болып табылады.

Клиникалық зерттеуді мақұлдаудың ресми рәсімі жоқ елдер аумағында бірінші клиникалық зерттеу жүргізілге
клиникалық зерттеуді бастауға байланысты тиісті күнді демеуші тағайындайды. Зерттелетін препараттың клин
орындалатын барлық елдер үшін РОБ дайындағанда бірыңғай МДОРЛП сақталады және пайдаланылады. РОБ д
аяқталу күні бір жылды құрайтын есепті кезеңнің соңғы күні болып табылады. Әкімшілік рәсімдерді орындауда
демеуші қалауы бойынша деректер жинаудың аяқталу күні болып алдыңғы МДОРЛП айының соңғы күні белгілене

Қазақстан Республикасының аумағында дәрілік препаратты оны мемлекеттік тіркеуден кейін клиникалық әзір
орындауды жалғастырған жағдайда, Қазақстан Республикасы заңнамасы талаптарына сәйкес зерттелетін препа
бойынша мерзімдік есеп (ПОБ) сияқты, РОБ ретінде беріледі. Демеуші қалауы бойынша ПОБ пайдаланылатын
күніне (ХТК) қарай РОБ дайындалады, бұл мерзімдік есептің екеуінің берілетін күнін синхрондауға мүмкінді
есептің берілу күнін синхрондаған жағдайда зерттелетін препараттың қауіпсіздігі бойынша келесі мерзімдік есеп ү
бір жылдан аспайды.

РОБ зерттелетін препараттың клиникалық зерттеулері (сынақтары) жүргізілетін Қазақстан Республикасының ау
органына деректер жинаудың аяқталу күнінен бастап 60 күнтізбелік күннен кешіктірмей беріледі.

3.3 РОБ берудің ұзақтығы

РОБ берудің ұзақтығы Қазақстан Республикасы заңнамасы талаптарына сәйкес анықталады. Егер РОБ беру жеке
оқшау заң талаптарына сәйкес РОБ беру тоқтатылса, демеуші қорытынды РОБ Қазақстан Республикасында зертте
жыл сайынғы соңғы есеп болып табылатынына сілтеме беруі керек. Сондай-ақ демеуші басқа елдерде де клини
жалғасып жатқаны туралы сілтеме беруі керек.

3.4 РОБ дайындау және берілуі үшін жауапкершілік.

3.4.1 Демеуші жауапкершілігі

Клиникалық зерттеу демеушісі РОБ дайындауға, мазмұнына және берілуіне жауапты болып табылады. Деме
бойынша жұмысты орындауды келісім-шартты зерттеуші ұйымға, үшінші тарапқа тапсыруға құқылы.

РОБ белгілі бір бөлімдеріне қосылатын ақпараттарға демеуші қол жеткізе алмаған жағдайда, демеуші-зерттеуш
аспектілері бойынша ақпаратты, клиникаға дейінгі зерттеулер деректерін, дәрілік препаратты тіркеу бойынша
алмайтыны РОБ жасалған тиісті сілтемеде белгіленеді.

3.4.2 Бірнеше тараптың жауапкершілігі

Клиникалық зерттеулерді немесе әзірлеу бағдарламасын бірнеше тараптар орындаған жағдайда тараптар бірыңғ
ұйымдастырады. Бұндай талап демеушіде бір немесе бірнеше тараппен бірлесіп әзірлеу бойынша өзара қарым-
лицензиялық өзара қарым-қатынастың ресми шарты болғанда, болмаса мемлекеттік және жеке ұйымдарды, іскер
басқа да тараптарды қатыстырумен жеке клиникалық зерттеулер немесе дәрілік препараттарды әзірлеу бағдар
жағдайда қойылады. Бұндай жағдайларда демеушіде РОБ дайындау және беру бойынша деректер алмасу тәртіб
жіктеп бөлуді анықтайтын жазбаша келісімі болады. Ұйымға бірыңғай РОБ беру мүмкін болмаған жағдайда бірне
әзірленетін препаратқа жеке-дара РОБ беру туралы келісімге келеді. Бұл мәселе әр тарап әзірленетін препаратт
бойынша, әртүрлі енгізу тәсілі бойынша, болмаса әртүрлі дәрілік түр пайдалана отырып, зерттеген жағдайда туын
жеке есеп беруге негіз ретінде РОБ келтіріледі.

3.4.3 Біріктірілген емге арналған РОБ

Біріктірілген емді клиникалық әзірлеу бірқатар әлеуетті күрделі жағдайлармен қатарласатын болғандықтан
жағдайдың барлық мүмкін аспектілерін қарастырмайды. Демеуші пациенттер популяциясын, тағайындауға көрсет
сондай-ақ клиникалық зерттеулер жүргізу жағдайын және Қазақстан Республикасы заңнамасын қоса, бірқатар ф
негізінде РОБ дайындаудың қолайлырақ нұсқасын анықтауы керек. Есепте таңдалған нұсқаның негіздемесі келт
зерттеулер бойынша бекітілген біріктірілім бірыңғай РОБ беріледі (тағайындағанда ең кемі бекітілген дозада бір д
етуші зат). Егер демеуші сондай-ақ бекітілген біріктірілім құрамына кіретін жеке компоненттердің клиникалық зе
әр компонент үшін РОБ жеке беріледі. Әр РОБ қатысы бар дерекетр басқа РОБ бөліміне тиісінше жинақталады
4.11.5 бөлімін қараңыз).

Дәрілік заттар біріктірілімі бекітілмеген көп компонентті ем қосылған зерттеулер үшін
демеуші келесілерді дайындайды:

(1) Біріктірілген емге арналған РОБ;

(2) Бір немесе бірнеше жеке компоненттерге арналған РОБ; бұл жағдайда көп компонентті емнің клиникалық зе
ақпарат РОБ бір немесе барлық компоненттеріне қосылады.

Біріктірілген емге арналған РОБ дайындау стратегиясының мысалдары:

Клиникалық зерттеулерде	

тағайындалатын біріктірілген ем	РОБ
Зерттелетін препарат (А) + тіркелген дәрілік препарат (X, Y, Z)	Біріктірілген емге арналған бірыңғай РОБ (A + X + Y + Z) или Біріктірілген ем бойынша деректері бар зерттелетін препаратқа РОБ (А)
Екі зерттелетін препарат (А) + (В)	Біріктірілген емге арналған бірыңғай РОБ (A + B) Немесе екі жеке РОБ (А) және (В), әрқайсысына в біріктірілген ем бойынша деректері бар
Екі (немеес одан астам) зерттеу біріктірілімі ретінде тіркелген дәрілік препарат (X, Y, Z)	Біріктірілген емге арналған бірыңғай РОБ (X + Y + Z)

3.5. Қауіпсіздік бойынша анықтамалық ақпарат

Зерттелетін препараттың қауіпсіздік бейіні бойынша қолда бар деректер есептік кезеңі бойына алынған қа ақпараттың сәйкестігін анықтау мақсатында есептік кезең басындағы қолданыстағы БИ пайдаланылады. РОБ нұсқалық нөмірі және күнін көрсету керек, бұл қауіпсіздік бойынша анықтамалық ақпарат ретінде пайдала Республикасы заңнамасына сәйкес, БИ талап етілмеген жағдайларда қауіпсіздік бойынша анықтамалық ақпарат р қолдану бойынша тиісті нұсқаулық пайдаланылады.

Қауіпсіздік бойынша анықтамалық ақпарат ретінде бір құжат пайдаланылады. Белгілі бір жағдайларда РОБ қ анықтамалық ақпарат ретінде бірден артық құжат пайдаланылады (монотерапия ретінде, сондай-ақ біріктіріл қолданылатын зерттелетін препарат үшін РОБ дайындаған жағдайда).

Егер есепті кезең бойына БИ қайта қарау орындалса және ол бұрын тиісті эксперт ұйымына берілмесе, дем нұсқасының көшірмесін РОБ қосымша ретінде береді.

4. Зерттелетін препараттың қауіпсіздігі бойынша мерзімдік есептің құрамы мен мазмұнына қойылатын талаптар

4.1. Титулдық бет

Титулдық бетте РОБ реттік нөмірі, зерттелетін препараттың атауы, есептік кезеңі, есепті құру күні, демеушінің ат РОБ ішіндегі ақпараттың құпиялылығы туралы мәлімдеме және РОБ құрамында рандомизацияның ашып көрсе деректер болуына байланысты сақтандырулар болады.

4.2. Негізгі РОБ қысқаша мазмұндалуы

Титулдық бет этика мәселесі бойынша Комиссияға беру үшін жарамды бұл бөліммен бірге нақты құжат ретінде қ есепте болатын маңызы басым деректер бойынша ақпараттар қосылады: есеп нөмірі және есептік кезең, зерттелетін әсер ету механизмінің қысқаша сипаттамасы, фармакотерапиялық класы, қолданылуы, енгізу тәсілі, дозалау р зерттелетін препарат әсеріне ұшыраған зерттеу субъектілерінің мөлшерін бағалау; егер ол тіркелсе ел мөлшер статусы; қауіпсіздік бейінін жалпы бағалаудың қысқаша мазмұны; маңызы бар қауіптерінің қысқаша м брошюрасындағы елеулі өзгерістерді қоса, қауіпсіздік бойынша деректерге байланысты қабылданған шаралар; қор түйіні).

4.3. Мазмұны.

4.4. Кіріспе

Бөлімге келесі ақпараттар қосылады: МДОРЛП немесе МДР; есептік кезең және РОБ реттік нөмірі; зертте сипаттамасы - әсер ету механизмі, фармакотерапиялық класы, енгізу тәсілі, дозалау режимі, дәрілік түрі; қолданыл популяцияның қысқаша сипаттамасы; есепке кіргізілген клиникалық зерттеулердің сипаты мен уақытша ба сипаттамасы (зерттелетін препараттың барлық клиникалық зерттеулері); белгілі бір көрсетілім бойынша клин біріктірілген ем зерттеулері; есепке қосылмаған қандай да бір ақпараттарға қатысты қысқаша сипаттама және түсі препараттың әзірленуі бойынша серіктестің қауіпсіздік бойынша ақпараттың бөлігін бермеуі); бір зерттелетін пре РОБ беруге негіздеме.

4.5. Әлемдік тіркеу статусы

Бөлімде тіркеу статусы бойынша жай-күйінің қысқаша мазұнына келесі мәліметтер қоса беріледі: МДР, тірк
мақұлданған дозасы, тиісті ел.

4.6. Қауіпсіздік деректеріне байланысты есептік кезеңде қабылданған шаралар

Бөлімде есептік кезеңде демеушінің, Қазақстан Республикасы уәкілетті органының, Тәуелсіз топтағы деректер мо
Этика мәселелері бойынша комиссиясының белгілі бір клиникалық зерттеулер жүргізуге немесе тұтас к
бағдарламасына қауіпсіздік мақсатында қабылдаған шараларының сипаттамасы болады.

Бөлімде шара қабылдау үшін негіз, сондай-ақ бұрын қабылданған шаралар бойынша болжамды өзгерістер көрсетіл
кейін клиникалық зерттеулерді жаңғырту). Қауіпсіздік мақсатында қабылданған шараларға мыналар қосылуы м
мысалдармен шектелмейді: Қазақстан Республикасы уәкілетті органының немесе Этика мәселелері бойынш
тарапынан этика мәселелері немесе қауіпсіздік аспектілері бойынша клиникалық зерттеулер жүргізуге рұқса
қауіпсіздік бойынша жаңа деректер алынуы себепті немесе зерттелетін препараттың тиімділігі жеткіліксіз
зерттеулердің ішінара немесе толық тоқтатылуы немесе мерзімінен бұрын тоқтатылуы; зерттелетін препаратты
препаратының кері қайтарып алынуы; мемлекеттік тіркеуді жүргізуге арыздан ерікті бас тартуды қоса, қолда
бойынша мемлекеттік тіркеуден бас тарту; қауіпті басқару бойынша шаралар енгізу – дозалау режимі өзгеруін,
критерийлерін, қосымша мониторинг енгізу, қауіпсіздік аспектілеріне немесе зерттелетін препараттың тиімд
хаттамаға түзету енгізу, әсер ету ұзақтығын шектеу, зерттелетін популяцияны немесе қолданылуын шектеуді қоса
өзгеруі; препараттың құрамының өзгеруі; уәкілетті органдардың қауіпсіздік туралы ақпарат беру бойынша қосым
зерттеушілер және медициналық қызметкерлер үшін қосымша ақпарат дайындау; қауіпсіздік бейінінің аспектілер
жаңа зерттеулер жоспарлау. Мемлекеттік тіркелу болған жағдайда, тіркелген дәрілік препаратқа қатысты шаралар
органдар тарапынан тіркеуді растаудан бас тарту; тіркеудің тоқтатылуы немесе нарықтан кері қайтарып алынуы; у
қауіпті басқару бойынша шаралар қабылдауы - айналымдағы елеулі шектеулер; клиникалық әзірлеу бағдарламасы
медициналық қолдануы бойынша нұсқаулықтағы елеулі өзгерістер; қауіпі өте аз ету үшін қосымша ақпарат дайы
шаралар; уәкілетті органдардың қосымша тіркеуден кейінгі зерттеулер немесе клиникаға дейінгі зерттеулерді қоса,
аспектілерін бағалау бойынша басқа да зерттеулер тағайындауы.

Бұл бөлімде зерттелетін препаратты әзірлеудің ағымдағы немесе жоспарланған бағдарламасына қатысты белгілі бір
уәкілетті органдардың сұраулары, клиникаға дейінгі зерттеулер жүргізу басталғанша ұзақ мерзімді зерттеу жү
талаптар, педиатриялық зерттеу басталғанша қауіпсіздігіне қатысты спецификалық деректер ұсыну сұранысы
ақпарат, егер бұл қолданымды болса, аталған ақпарат бойынша жаңартулар көрсетілетін жиынтықталған тізбе түрін

4.7 Зерттелетін препараттың қауіпсіздігі бойынша анықтамалық ақпаратқа енгізілген өзгерістер

Бөлімде зерттелетін препараттың қауіпсіздік бейінінің жаңа қырларымен байланысты есепті кезеңде ЗБ немесе
ақпаратқа енгізілген өзгерістер тізбесі қамтылады. Аталған өзгерістер мынадай мысалдарға қатысты бола
шектелмейді: айрықша критерийлердің өзгеруі, қарсы көрсетілімдер, алдын ала сақтану шаралары және айрықша
жағымсыз реакциялар және ерекше назар аударылуға тиісті жағымсыз құбылыстар, дәрілік өзара әрекеттесулер,
дейінгі зерттеулер барысында алынған маңызды деректер. Аталған өзгерістер бойынша толық ақпарат тиісті ӘҚЕ б
.

4.8 Есепті кезеңде жалғасатын және аяқталған клиникалық зерттеулер тізбесі

Бөлімде есепті кезеңде жалғасатын және аяқталған клиникалық зерттеулерге қатысты қысқаша ақпарат беріліп,
жіктелген ақпарат есебінің қосымшасында мына бөлімдер бойынша кесте түрінде ұсынылады: зерттеудің сәйкес
фазасы; орындалу статусы – жалғасатын зерттеу; клиникалық зерттеу басталды; клиникалық зерттеу басталды, б
тоқтатылды; клиникалық зерттеу аяқталған, бірақ клиникалық зерттеу туралы есеп беру әлі аяқталмаған; аяқт
клиникалық зерттеу туралы есеп беру аяқталған; кем дегенде, бір клиникалық база орналасқан елдер; зерттеу
зерттеу дизайны – бақыланбайтын, бақыланатын, ашық, қарапайым жасырын, салыстырмалы жасырын, қатар т
дизайнмен және т.б., емдеу топтарына бөлуді қоса; зерттелетін препараттың және салыстыру препаратының (-тары
дозалану режимі; зерттелетін қауым сипаттамасы - жасы, жынысы, қолданылу көрсетілімдері, субъектілердің не
айрықша топтары (бүйрек функциясы бұзылған пациенттер немесе емдеуге төзімділік танытқан пациенттер); кли
басталу күні – демеушінің белгілеуі бойынша (бірінші қосылған пациенттің немесе зерттеу субъектісінің
жоспарланатын қамту көлемі; әр емдеу тобында ем алған зерттеу субъектілерінің немесе пациенттерінің нақты са
немесе аяқталған клиникалық зерттеулерде қамтылған субъектілердің нақты саны туралы деректер және (немесе)
үшін рандомизация тәсіліне негізделген бағалау беріледі.

4.9 Зерттелген препарат әсеріне ұшыраған субъектілер санын бағалау

Осы ӘҚЕ бөлімінде жинақтық әсерге, клиникалық зерттеулердегі және емдік мақсатта қолдану кезіндегі ә
субъектілердің жалпы саны туралы ақпарат мазмұндалған. Осы бөлімде берілетін ақпаратқа қойылатын талаптар м
деректер кесте түрінде ұсынылады; зерттелетін дозасына, енгізу тәсіліне, зерттелетін қауымға қатысты клин

арасында елеулі айырмашылықтар болған жағдайда кестедегі деректер тиісті үлгіде сипатталады немесе жекелег
ұсынылады; егер күрделі жағымсыз құбылыстардың жиынтық кестелері әрбір зерттелетін көрсетілім бойынш
әсерлерін бағалау деректері де зерттелетін көрсетілімдер бойынша топтастырылады; клиникалық зерттеулер
препарат және салыстыру препаратының арасындағы жинақтық әсер ету уақыты жағынан елеулі айырмашылықт
әсерлерін бағалау деректерін адам-күн, адам-ай немесе адам-жыл – "субъект-уақыт аралығының шартты бірліктер
беріледі; дені сау еріктілерге әсер ету деректерін, әсіресе, бір реттік тағайындалуын зерттегенде қауіпсіздік бейінің
маңызы аз екеніне орай, бөлек ұсынуға болады; клиникалық әзірлеу бағдарламасына енген тіркелген дәрілік пре
мақсатта көп жыл қолданылған және (немесе) көптеген көрсетілімдер бойынша қолданылған жағдайда клин
барысында жинақтық әсерлерін бағалағанда дәлдігі аздау тәсіл пайдаланылады, ондай жағдайларды демеуші түсінд

4.9.1 Клиникалық әзірлеу бағдарламасын орындау барысында зерттелетін препараттың әсеріне ұшыраған жиынтықты бағалау

Қосалқы бөлімде кесте түріндегі мына ақпарат қамтылады: жалғасатын және аяқталған клиникалық зерттеулер жалпы саны; зерттелетін препарат, плацебо және (немесе) салыстыру препараттарын алған клиникалық зерттеулер , ӘДПМХК-нен бастап жалғасатын жасырын зерттеулер жағдайында субъектілер саны пайдаланылған рандомиз бағаланады; деректер бар болса, жас топтары, жынысы, нәсілдік тегі бойынша зерттелетін препарат әсеріне ұш зерттеулер субъектілерінің жинақтық саны; ерекше маңызды жекелеген зерттеулер (III фазаның шешуші зер демографиялық сипаттамалар.

Қосалқы бөлімде жиынтық (жинақтық) әсерін бағалаудың пайдаланылған әдісін көрсету және негіздеу, со қойылатын шектеулер беріледі.

4.9.2 Дәрілік препаратты тіркеуден кейін қолдану кезіндегі әсерлерін бағалау

Егер зерттелетін препарат қандай да бір елдің (елдердің) аумағында тіркелген жағдайда, демеушінің есебін пайдаланылған әдістің көрсетілуімен және негізделуімен соңғы ҚКЕ немесе басқа да деректер көздеріне негізде қолдану нәтижелері бойынша пациенттерге жинақты әсер етуін бағалау деректері қамтылады.

4.10 Құрастырылған тізімдер және жиынтық-жинақтық кестелер түріндегі деректер

Бұл ӘҚЕ бөлімінде демеуші есепті кезеңде тіркеген күрделі жағымсыз реакциялардың құрастырылған тізімдері жа ӘДПМХК-мен байланысты күрделі жағымсыз құбылыстар бойынша жиынтық кесте деректері мазмұндалады (ке препаратқа және салыстыру препараттарына қатысты КЖР ғана емес, барлық КЖҚ қамтылады). Рандомизация көрсетілген тізімдер мен кестелердің дереккөздері аяқталған клиникалық зерттеулер, сондай-ақ зерттеу субъекті шартталған себептер бойынша рандомизация коды ашып көрсетілген жекелеген жағдайлар болуы мүмкін. Демеу мақсатында рандомизациялық кодтарды ашып көрсетпейді.

Демеушінің қалауы бойынша, бөлімдегі ақпаратты қабылдау мен түсінуді жеңілдету үшін жағымсыз реакцияларға белгілі бір қырларының кескіндемелік көрінісі пайдаланылады.

Жалпы, КЖҚ кестелерінде күрделілік жіктемесі үшін пайдаланылған терминдер ғана қамтылады; кестелерде күр құбылыстар қамтылмайды.

Белгілі бір жағымсыз құбылыстарды құрастырылған тізімдерден және жиынтық кесте деректерінен шығарып таст жасалған барлық айрықша шарттар бойынша есепте түсіндіру беріледі. Осындай жағымсыз құбылыстар қатарына хаттамасында деректер жинауды және қауіпсіздік деректерінің базасына енгізуді талап етпейтіндер болып бел құбылыстар, сондай-ақ тиімділігін бағалаудың соңғы шектік нүктелері болып табылатын қатерлі жаңа түзілім қатысқан клиникалық зерттеулерде негізгі аурудың үдеуінен болатын өліммен аяқталулар жатады.

4.10.1 Анықтамалық ақпарат

Қосалқы бөлімде Қазақстан Республикасының заңнамасына сәйкес талап етілуі бойынша кесте деректерін құрасты болжануын анықтау үшін қауіпсіздігіне қатысты анықтамалық ақпарат ретінде пайдаланылған нұсқа нөмір терминологиялық сөздікті кодтауға пайдаланылған құжаттың нұсқауы мен атауы көрсетіледі.

4.10.2 Есепті кезеңдегі күрделі жағымсыз реакциялардың құрастырылған тізімі

Қосалқы бөлімде күрделі жағымсыз реакцияларды тізімге қосу қағидасының қысқаша сипаттамасы беріледі, есепті зерттеулер жүргізу кезінде тіркелген күрделі жағымсыз реакциялар тізімдерінің өзі ӘҚЕ қосымшасында беріледі. жағымсыз реакцияларды талдауға немесе қорытындылар жасауға пайдалану қажет емес. Құрастырылған тізімдер кезеңде жүргізген клиникалық зерттеулерінен барлық күрделі жағымсыз реакциялар жөнінде (жасырылған жағдай ашып көрсетілген жағдайлар бойынша) ақпарат беріледі. Тізімдердегі деректер бастапқыда клиникалық зертт артынан ағзалық-функционалдық кластар бойынша топтастырылады.

Құрастырылған тізімдерде әр жекелеген зерттеу субъектісіне қатысты жағдайлар жағдайлардың сипатталуында жағымсыз реакциялар терминдерінің санына байланыссыз жеке-дара қамтылады. Егер зерттеу субъектісінде бі жағымсыз реакция дамыса, олар бір жағдайдың сипаттамасында демеушінің бағалауына сай ең күрделі жағы

шағымның, симптомның немесе диагноздың атауымен тізбеленеді. Егер зерттеу субъектісінде клиникалық зерттеу уақытта (аптадан аса аралықпен) түрлі күрделі жағымсыз реакциялар дамыса, аталған күрделі жағымсыз реакциял ал субъект бір реттен көп құрастырылған тізімге қосылады.

Құрастырылған тізімдердегі күрделі жағымсыз реакциялар туралы ақпаратта мына деректер қамтылады: клин сәйкестендіру нөмірі; зерттеу субъектісінің сәйкестендіру нөмірі; демеушінің деректер базасы бойынша күрделі ж туралы хабарламаның сәйкестендіру нөмірі; күрделі жағымсыз реакция анықталған ел; зерттеу субъектісінің жасы топтарын көрсету немесе егер рандомизациялық код ашып көрсетілмесе, деректердің жасырылғанын көрсету; зерт дозасы мен тағайындалу ұзақтығы, дәрілік түрі және енгізу тәсілі; күрделі жағымсыз реакцияның дамуына д басталу күні және (немесе) басталуынан кейінгі уақыты; зерттелген препаратты тағайындаудың басталған және аяқ (немесе) емдеу ұзақтығын бағалау; күрделі жағымсыз реакцияның атауы немесе сипаттамасы – Реттеу қызметі т медициналық сөздігін (MedDRA) пайдаланумен ұтымды терминді көрсету керек; жағымсыз реакцияның нәтижес аяқталу, жақсару, қалдық құбылыстармен басылды, белгісіз) бұл тармақта бірнеше жағымсыз реакция жағдайын көрсетілсе, пациенттегі жағымсыз реакцияның нәтижесін көрсету керек; демеуші мен зерттеушінің пікірлерінд жағдайда себеп-салдарлы өзара байланысын бағалау; егер олардың жағымсыз реакциямен тікелей байланысы н әрекеттесу күдік тудырса, қатарлас дәрілік препараттар; күдік тудырған дәрілік препарат тағайындалған көрс мәліметтер болғанда, зерттелген препаратты тоқтату және қайта тағайындау нәтижелері. Анықталған күрделі жа туралы жиынтықталған ақпарат жасырын және ашық клиникалық зерттеулер деректерін қамтиды.

4.10.3 Анықталған күрделі жағымсыз реакциялар туралы жиынтықталған кесте деректері

Қосалқы бөлімде ӘДПМХК бастап ағымдағы ӘҚЕ деректерін жинаудың аяқталған күніне дейінгі кезеңдегі клини демеушісі алған анықталған күрделі жағымсыз құбылыстар бойынша жиынтықталған-жинақталған кесте деректері сілтеме жасалады. Деректердің қандай да бір бөліктері болмаған жағдайды себебіне түсініктеме жасалады. А жағымсыз құбылыстар туралы жиынтықталған кесте деректері қосымшада беріледі және ағзалық-функционалдық зерттелген препараттар бойынша, сондай-ақ салыстыру препараттары бойынша бөлек құрастырылады. Егер бұл деректерді зерттеулердің жекелеген хаттамалары, көрсетілімдер, енгізу тәсілдері немесе басқа санаттар бойынша т Анықталған күрделі жағымсыз құбылыстар туралы жиынтықталған ақпаратта жасырын және ашық клиникалық з қамтылады.

4.11 Есепті кезеңдегі клиникалық зерттеулер барысында алынған маңызды деректер

4.11.1 Аяқталған клиникалық зерттеулер

Бұл ӘҚЕ қосалқы бөлімінде демеуші есепті кезеңде аяқталған клиникалық зерттеулер нәтижелері бойынша алынғ маңызды деректерге қатысты қысқаша жиынтықталған түрде ақпарат береді. Ақпаратта қауіпсіздік бейінінің маңызды қырларын растайтын немесе жоққа шығаратын деректер, сонымен қатар қауіпсіздігіне қатысты анықта бойынша деректер қамтылады.

4.11.2 Жалғасатын клиникалық зерттеулер

Бұл ӘҚЕ қосалқы бөлімінде демеуші әлі аяқталмаған клиникалық зерттеулер жүргізу барысында, деректерге аралы немесе жағымсыз реакциялар дамығанда рандомизациялық кодтарды ашып көрсету нәтижесінде анықталған кл деректерге қатысты қысқаша жиынтықталған түрде ақпарат береді. Ақпаратта қауіпсіздік бейінінің бұрын ан қырларын растайтын немесе жоққа шығаратын деректер, сонымен қатар қауіпсіздігіне қатысты анықталған жаңа деректер қамтылады.

4.11.3 Ұзаққа созылатын кейінгі бақылау

Бөлімде клиникалық зерттеуге қатысу аяқталған соң клиникалық зерттеу субъектілерін ұзаққа созылатын кейінгі туралы ақпарат қамтылады. Әзірлеу бағдарламасы аяқталған соң барысында ӘҚЕ үшін ақпарат алынатын қы жалғасатын түрі ұзаққа созылатын кейінгі бақылау болып қалады. Бұл жағдайда осы ӘҚЕ бөлімінде ғана жаңа ақпа .

4.11.4 Зерттелетін препаратты емдік мақсатта басқаша қолдану

Қосалқы бөлімде демеуші жүргізілу барысында жағымсыз реакциялар туралы ақпарат жинауды ұйымдастыру және зерттеулердің арнаулы хаттамаларын құрастырғанда алған қауіпсіздікке қатысты клиникалық маңызды дер қолжетімділік бағдарламалары, жанашырлық тұрғысынан айрықша жағдайлармен байланысты пайдалану жанашырлық қолжетімділік бағдарламалары, дәрігердің сұрауы бойынша жекеше қолжетімділік және басқа қамтылады.

4.11.5 Біріктірілген ем қауіпсіздігіне қатысты жаңа деректер

Егер зерттелетін препарат бекітілген біріктірілімнің немесе емнің көп компоненттік режимдерінің компоненті р жекелеген компонент бойынша осы ӘҚЕ қосалқы бөлімінде дәрілік препараттар біріктірілімінің құрамындағы зерт тағайындалуын бағалау кезінде алынған маңызды ақпаратқа қатысты деректер беріледі. Егер ӘҚЕ біріктірілген е

біріктірілім үшін құрастырылса, бұл қосалқы бөлімде жекелеген компоненттер зерттеулерінен алынған қауіпсіздік қамтылу керек.

4.12 Интервенциялық емес зерттеулер барысында алынған зерттеулер деректері

Бөлімде демеуші есепті кезеңдегі интервенциялық емес зерттеулер (бақылау зерттеулері, эпидемиологиялық зер және белсенді мониторинг бағдарламалары) жүргізу нәтижесінде алған қауіпсіздік туралы жиынтықталған ақпарат

4.13 Басқа клиникалық зерттеулер барысында алынған қауіпсіздік деректері

Бөлімде демеуші немесе клиникалық зерттеу жүргізу бастамашылары болып табылатын зерттеушілер есепті зерттеулерді (жиынтық деректерді талдау немесе рандомизацияланған клиникалық зерттеулердің мета-талдауы, зер әзірлеу бойынша серіктестер ұсынған қауіпсіздік деректері) жүргізу нәтижесінде алған қауіпсіздік туралы жиы қамтылады.

4.14 Тіркеуден кейін қолдану барысында алынған қауіпсіздік деректері

Егер зерттелетін препарат қандай да бір ел аумағында тіркелген жағдайда, бөлімде тіркеуден кейін қолдану барыс қауіпсіздік деректері бойынша қысқаша жиынтықталған ақпарат беріледі және есепті кезеңде демеушіге к Медициналық қолдану жөніндегі нұсқаулыққа өзгерістер енгізуге негіз болған деректерге, ЗБ, хабарланған келісі басқару жоспарына ерекше көңіл бөлу керек. Бөлімдегі қауіпсіздік деректерінде медициналық қолдану жөніндегі қолданудың да, "нұсқаулықтан тыс" -тіркелмеген көрсетілімдер бойынша қолданудың да нәтижелері, тағайындау к дозалану жағдайларының, тәуелділік дамуының, пациенттердің ерекше топтарында қолданудың (жүкті әйел қамтылады.

4.15 Клиникаға дейінгі зерттеулер деректері

Бөлімде тірі организмнің ішінде (in vivo) және тірі организмнен тыс (in vitro) жүргізілген немесе жалғасып жатқа канцерогенділік, репродуктік уыттылық, иммуноуыттылық) зерттеулер нәтижелері бойынша есепті кезеңде ал қатысты ең маңызды мәліметтері бойынша жиынтықталған деректер беріледі. Клиникаға дейінгі деректердің клин ықпалын бағалау "Зерттелетін препарат қауіпсіздік бейінінің жиынтық бағасында" орындалады.

4.16 Әдеби деректер

Бөлімде ғылыми әдебиетте жарық көрген, жарияланбаған монографияларға енгізілген, ғылыми мәслихаттарда абстрактілер түрінде басылып шыққан және есепті кезеңде демеушіге қолжетімді болған зерттелетін препаратқа қа туралы жаңа және маңызды деректер жиынтықталған түрде қамтылады. Аталған бөлім клиникалық және клиникал деректерін, сондай-ақ ұқсас класс қосылыстары бойынша деректерді қамтиды. Демеуші осы бөлім бойынша абстра ұсынады.

4.17 Басқа да ӘҚЕ

Демеуші бірыңғай РОБ ұсынады. Егер демеуші бір зерттелетін препарат үшін бірнеше ӘҚЕ дайындаса (әртүрлі кө бағдарламалары, дәрілік түрлер бойынша), аталған бөлімде басқа да ӘҚЕ-нен алынған қауіпсіздікке қатысты маңы осы ӘҚЕ басқа бөлімдерінде әлі ұсынылмаған болса, жиынтықталған түрде беріледі. Бөлімде сол зерттелетін преп зерттеулерін орындайтын басқа демеушілердің ұсынуымен, олар болған жағдайда, ӘҚЕ-де қамтылған қауіпсізд мәліметтер бойынша есепті кезеңдегі жиынтықталған деректер беріледі.

4.18 Жеткіліксіз емдік тиімділігі туралы деректер

Бөлімде зерттелетін препараттың емдік тиімділігінің жеткіліксіздігін немесе күрделі және өмірге қатерлі а пайдаланылған еммен салыстырғанда аз тиімділігін айғақтайтын (жедел коронарлық синдромды емдеу кезіндегі ж дәрі зерттеуіндегі жағымсыз жүрек-қантамырлық құбылыстардың үлкен көлемі) және зерттеу субъектілері үшін көрініштейтін деректер жинақталады.

4.19 Клиникалық зерттеулер барысында анықталған қауіпсіздік бойынша басқа да деректер

Бұл бөлімде қауіпсіздік бойынша қосымша ақпарат келтіріледі:

4.19.1 Күрделі жағымсыз реакциялар бойынша топтастырылған кестелік деректер

Қосалқы бөлімде: а) органдық-функционалдық класс, б) жағымсыз реакциялардың терминологиялық атауы, с) е күрделі жағымсыз реакцияларының жалпы мөлшерін көрсету жолымен барлық күрделі жағымсыз реакциял келтіріледі. Күтпеген жағымсыз реакцияларды бөліп көрсету керек.

4.19.2. Есептік кезең бойына жойылған клиникалық зерттеулер субъектілерінің тізімі.

Қосалқы бөлімде клиникалық зерттеулер жүргізу барысында жойылған құрамында төмендегі деректері бар кли субъектілері бойынша ақпарат келтіріледі: өліммен аяқталған жағдайдың сәйкестендіру нөмірі, тағайындалған ем зерттелетін әр субъект бойынша өлім жағдайының себебі. Өлім жағдайы бойынша деректер шолуының нәтижесі б қауіпсіздік бейінінің барлық аспектілері зерттелетін препараттың РОБ қауіпсіздік бейіні бойынша топтастырылға тиісті түрде көрсетіледі.

4.19.3. Есептік кезең бойында жағымсыз құбылыстар дамуына байланысты клиникалық зерттеулерден шығар
зерттеулер субъектілерінің тізімі

Қосалқы бөлімде зерттелетін препаратты тағайындаумен өзара байланыс орнауына байланыссыз есептік кезең
құбылыстар дамуына байланысты зерттеулерден шығарылған зерттеулер субъектілері бойынша ақпарат келті
зерттеулерден шығарылуы бойынша деректер шолуының нәтижесі бойынша анықталатын қауіпсіздік бейінінің
зерттелетін препараттың РОБ қауіпсіздік бейіні бойынша топтастырылған бағалау бөлімінде тиісті түрде көрсе
зерттеулердің I фазасының хаттамасына елеулі түзетулер. Бөлімде егер олар бұрын хаттамаға түзетулер ретінде к
кезең бойында жасалған клиникалық зерттеулердің I фазасының хаттамасындағы елеулі өзгерістер сипатталады.

4.19.4. Өндіріс үдерісінің елеулі өзгерістері.

Бөлімде егер ондайлар болса, есептік кезең бойындағы өндіріс үдерісінің елеулі өзгерістері немесе микробиолог
зерттелетін препараттың РОБ қауіпсіздік бейіні бойынша топтастырылған бағалау бөлімінде қауіпсіздік бейі
олардың потенциалды әсерінің бағалауы көрсетілген қысқаша сипаттамасы болады.

4.19.5. Алдағы жылға жалпы зерттеу жоспарының сипаттамасы.

Бөлімде алдыңғы жылдың зерттеу жоспарын алмастыратын зерттеу жоспарының қысқаша сипаттамасы келтіріледі

4.20. РОБ деректерін жинау аяқталған күннен кейін алынған деректер

Бөлімге деректер жинау аяқталған күннен кейін анықталған, бірақ осы РОБ деректерін дайындау кезеңіндегі к
потенциалды маңызды деректердің топтастырылған ақпараты қосылады. Потенциалды маңызды деректерге
өзгерістеріне байланысты деректердің мониторингі бойынша уәкілетті орган немесе Тәуелсіз топтың клини
хабарламалары, соңғы бақылаулар бойынша маңызды деректері, клиникаға дейінгі зерттеулердің маңызды
қолданған кез келген шара қосылады, бірақ шектелмейді. Аталған бөлімге қосылған мәліметтер зерттелетін
қауіпсіздік бейіні бойынша топтастырылған бағалау бөлімінде ескеріледі.

4.21. Зерттелетін препараттың қауіпсіздік бейіні бойынша топтастырылған бағалау

Бөлімде зерттелетін препараттың қауіпсіздік бейіні бойынша бұрынғы мәліметтермен салыстырылған есептік кез
зерттелетін препараттың қауіпсіздік бейіні бойынша топтастырылған бағалау барлық қатысы бар жаңа клиникаль
эпидемиологиялық деректер біріктірілген талдауы келтіріледі. Тіркелген дәрілік препараттарды бағалауға
мониторингтың клиникалық елеулі деректері кіреді. Бөлімде есептің алдыңғы бөлімдеріне қосылған ақпарат к
қауіпсіздік және оның зерттелетін популяцияға әсерін бағалау және зерттелетін препараттың әзірлену бағдарлам
ақпараттың түсіндірілуі беріледі. Емде қолданылу бағыты, енгізу жолдары, дәрілік түрлері және (немесе) қолдан
бағалаулар беріледі.

4.21.1 Қауіпті бағалау

Қауіпті бағалауда қауіпсіздік бойынша сәйкестендірілген жаңа мәселелердің деректерінің түсіндірілуіне немесе н
елеулі жаңа ақпараттарға ерекше назар аударылады. Қолдануға керек болған жағдайларда қауіпсіздік бейінінің
баға беріледі:

жағымсыз құбылыстардың немесе зерттелетін препаратты қолдануға байланысты реакциялардың жіктелген с
қауіпсіздік бейінінің жаңа анықталған аспектілері, зертханалық параметрлердің өзгерістері; қауіп факторы;
ұзақтығымен өзара байланысы; асқынудың қайтымдылығы; жағымсыз реакцияларды болжау үшін немесе болдь
болуы мүмкін факторлар);

бұрын тіркелген қолайсыз реакциялардың сипаттамасындағы елеулі өзгерістері (күтілетін жиіліктің немесе ау
жоғарылауы, аяқталуының ауырлауы, асқыну дамуы қаупінің тобын анықтау);

гепатоуыттылық, кардиоуыттылық, QT аралығының ұзаруын қоса және QT/QTc (түзетілген QT аралығы) арн
нәтижелері, миелоуыттылық, нефроуыттылық, өкпе уыттылығы, нейроуыттылығы, иммуногенділік және аса ж
реакциялары сияқты уыттылықтың жаңа немесе бұрын сәйкестендірілген клиникалық елеулі түрлеріне тән сим
зертханалық өзгерістер;

жағымсыз құбылыстардың өліммен аяқталуы;

зертханалық параметрлер немесе зерттеулер нәтижелері өзгерістерін қоса, жағымсыз құбылыстар дамуы себепті кл
тоқтатылуы;

дәрілік препараттармен өзара әрекеттесу және басқа да өзара әрекеттесулер;

клиникаға дейінгі зерттеулерде алынған қауіпсіздік бойынша маңызды деректер;

қауіпсіздік бейініне әсер етуі мүмкін өндіріс үдерісінің аспектілері;

емдік тиімділігінің жеткіліксіздігі, егер ол клиникалық зерттеудің субъектілері үшін қосымша қауіп төндірсе;

ерекше популяциялық топ үшін (егде пациенттер, балалар, бауыр немесе бүйрек функциясы бұзылуы бар пациен
тобы үшін (баяу немесе жылдам метаболизмі бар субъектілер) қосымша қауіптің болуы;

жүктілік және лактация кезеңіндегі әсері және оның аяқталуы;

ұзақ қолданғандағы қауіпсіздік аспектілері;
дәрілік препаратты қолданудың клиникалық елеулі қателіктері бойынша деректер;
пациенттердің емге ұшырауы болмауы бойынша деректер;
артық дозалануы және оның түзетілуінің жағдайлары;
дұрыс пайдаланбау және шамадан тыс пайдалану жағдайлары;
клиникалық зерттеулердің (бронхоскопия, биопсия, орталықтық көктамырлық катетер орнату) болмаса клиникаль
дизайн жүргізу (зерттеу субъектілерінің жеткіліксіз мониторингі, белсенді емсіз өте ұзақ кезең) хаттамасы
рәсімдерге байланысты қауіпсіздік аспектілері;
осыған ұқсас кластың басқа қосылыстары үшін анықталған қауіпсіздік бойынша жаңа деректердің потенциалды ел
4.21.2. Қауіп-пайда арақатынасын бағалау
Қосалқы бөлімде қауіпсіздігі және күтілетін тиімділігі (пайдасы) туралы жиынтық-жинақтық деректерді талдау н
анықталған тұтас қауіпті бағалауға қатысты қысқаша қорытынды ұсынылады. Қауіпсіздігі бойынша алдыңғ
салыстырғанда, зерттелетін препараттың пайда-қауіп арақатынасы бағасының қаншалықты өзгергені көрсетіл
зерттелетін препараттың пайда-қауіп арақатынасының жіктелген бағалануына арналған.
4.22. Маңызды қауіптер туралы жиынтықталған ақпарат
Бөлімде маңызды сәйкестендірілген және әлеуетті қауіптер тізбесі түрінде маңызды қауіптер туралы қысқаша жиы
беріледі. Маңызды қауіптер қатарына медициналық қолдану жөніндегі нұсқаулыққа алдын ала сақтандыру шар
нұсқаулар немесе қарсы көрсетілімдердің қосымша енгізілуіне әкелуі мүмкін қауіптер жатады. Аталған қ
молекулалық құрылымға тән уытты әсерлерді немесе клиникаға дейінгі және клиникалық зерттеулер деректерін жи
бойынша анықталған қауіпсіздіктің өзекті мәселелерін қамтуы мүмкін. Қауіптердің әрқайсысы ағымдағы сәтте қо
деректер мен білімдердің бәрін талдаумен жыл сайын қайта бағаланып отырады, бұл орайда есепті кезеңде алынға
жаңа деректерге ерекше көңіл бөлу керек. Сипаттаманы жіктеу дәрежесі дәрілік препараттың әзірлену сат
әзірлеудің бұрынғы сатыларында маңызды қауіптер бойынша жиынтықталған ақпаратқа кешірек сатылардағы
сипаттамасы қамтылады, білімнің жинақталуына қарай, қауіптер туралы ақпарат аз жіктелген сипатта болады.
Толық сипатталған немесе жоққа шығарылған қауіптер кешірек клиникалық деректермен расталмаған уыттылық зе
бұрынғы клиникалық зерттеулердің жаңалығы, қысқаша баяндалған шолу түрінде қалады.
Осы бөлімге қатысты ақпарат сипаттама түрінде немесе кестелер түрінде беріледі.
4.23. Қорытынды (түйіндер)
Қорытындыда есепті кезеңде атқарылған және қауіпсіздігі туралы алдыңғы есепте берілген бағаға әсер еткен зерт
тиімділігі мен қауіпсіздігіне қатысты қолда бар білімдерге енгізілген барлық өзгерістердің қысқаша сипаттам
Қорытынды зерттелетін препаратты клиникалық әзірлеу бағдарламасында анықталған қауіпсіздік бейінінің жаңа
көріністеу мақсатында қабылданған немесе жоспарланатын әрекеттердің көрсетілуін қамтиды.
4.24. Есепке қосымшалар
РОБ мына қосымшалардан құралады:
зерттеуші брошюрасы;
уәкілетті орган тарапынан түскен маңызды сұраулардың жинақтық кестесі;
жалғастырылған және аяқталған клиникалық зерттеулердің орындалу статусы;
демографиялық деректер бойынша жинақтық кестелер;
есепті кезеңде анықталған күрделі жағымсыз реакциялар бойынша құрастырылған тізімдер;
анықталған күрделі жағымсыз реакциялар туралы жинақтық кесте деректері;
ғылыми абстрактілер (егер қолданылса).
РОБ мына қосымшалардан құралады:
барлық күрделі жағымсыз реакциялар бойынша жинақтық кесте деректері;
есептік кезең ішінде клиникалық зерттеулерден шығарылған клиникалық зерттеулер субъектілерінің тізімі;
I фаза клиникалық зерттеулер хаттамаларының елеулі өзгерістері;
өндіріс үдерісінің елеулі өзгерістері;
алдағы жылғы зерттеулердің жалпы жоспарының сипаттамасы.

Клиникалық зерттеулер деректерінің тізбелері бойынша кестелердің және кесте тақырыптарының мысалдары

1 кесте. Жалғастырылған және аяқталған клиникалық зерттеулер статусы.

Жалғастырылған клиникалық зерттеулерге шолу [Зерттелетін препарат]

Клиникалық зерттеудің сәйкестендіру нөмірі	Фаза	ел	Зерттеудің атауы	Зерттеу дизайны	Дозалау режимі	Зерттелетін қауым	БПАҚ †	Жоспарланатын қосылыс	Зерттеусубъектілеріне әсер

† БПАҚ – бірінші пациенттің алғашқы қаралуы

‡ Қолданылған рандомизация сызбасы және [күнгі] жағдай бойынша зерттеу субъектілерінің жалпы санының негіз

Есепті кезеңде аяқталған зерттеулерге шолу [Зерттелетін препарат]

Клиникалық зерттеудің сәйкестендіру нөмірі	Фаза	еел	Зерттеудің атауы	Зерттеу дизайны	Дозалау режимі	Зерттелетін қауым	Емдеу топтары (Е/Ә) бойынша субъектілерге (пациенттерге) әсері

2 кесте. Зерттелген препарат әсеріне ұшыраған субъектілердің жалпы санын бағалау – жинақтық әсерін бағалау. Аяқталған клиникалық зерттеулердің нақтылы деректері мен жалғастырылған клиникалық зерттеулердегі рандоми бағалау негізінде зерттелген препарат әсеріне ұшыраған субъектілердің жалпы санын бағалау

Емдеу	Субъектілер саны
Дәрілік препарат	
Салыстыру препараты	
Плацебо	

3 кесте. Аяқталған клиникалық зерттеулер деректері негізінде жынысы мен жасы бойынша зерттелген препара субъектілердің жалпы санын бағалау*

	Субъектілер саны		
Жас тобы	Ерлер	Әйелдер	Барлығы

* Аяқталған клиникалық зерттеулердің [күнгі] жағдай бойынша деректері

4 кесте. Аяқталған клиникалық зерттеулер деректері негізінде нәсілдік тегі бойынша зерттелген препарат субъектілердің жалпы санын бағалау

Нәсіл	Зерттеу субъектілерінің саны
Азиаттық	
Африкандық	
Еуропалық	
Өзге	
Белгісіз	
Барлығы	

* Аяқталған клиникалық зерттеулердің [күнгі] жағдай бойынша деректері

5 кесте. Күрделі жағымсыз реакциялар туралы топтастырылған деректердің тақырыпша мысалдары - CHP

Күрделі жағымсыз реакциялардың құрылымдық тізімі

	ИН* зерттеу субъектілерінің			Аяқталуы	Реакция басталуы ың күні ‡ Қабылдаудыбастағаннан реакция басталғанға	Күдікті дәрілік/	Тәуліктік доза Енгізу тәсілі	Е б ж а

И Н * клиникалық зерттеулердің	† СНР†/ ИН* туралы хабарламалары	Е л і Жасы Жынысы	С Н Р сипаттамасы		дейінгі кезең ‡	зерттелетін препарат	Дәрілік түрі	к Е ұ

*СН – сәйкестендіру нөмірі

† Зерттеу/орталық/пациент

‡ СНР туралы бастапқы мәлімдеулерге ғана арналған

6 кесте. Күрделі жағымсыз құбылыстар бойынша топтастырылған мысалдары – кумулятивтік кесте деректері

Күрделі жағымсыз құбылыстар бойынша топтастырылған кесте – КЖҚ

Органдық-функционалдық класс	2009 жылдың 31 желтоқсанына дейінгі жай-күй бойынша жалпы мөлшері			
Дұрыс термин	[Зерттелетін препарат]	Жасырылған препарат	Салыстыру препараты	Плацебо
Зерттеу	18	4	7	2
Аланинаминотрансфераза белсенділігі жоғарылауы	9	2	4	1
Аспартатаминотрансфераза белсенділігі жоғарылауы	9	2	3	1
Жүйке жүйесі тарапынан бұзылулар	2	2	4	7
Синкопальді жай-күй	2	2	4	7

Тиісті клиникалық
практика стандартына
2-қосымша

Клиникалық зерттеулер туралы есептің құрылымы мен мәні

Клиникалық зерттеулер туралы есептің бұл құрылымы жалпы біріктірілген болып табылады. Ол емделушілерге (дені сау еріктілерде) жүргізілген кез келген емдік, профилактикалық немесе диагностикалық дәрінің зерттеулерін сипаттау үшін жарамды. Есеп құрылымында деректердің нәтижелерінің көрінісі және талдауын негізгі мәтін ішінде кесте және суреттері бар біртұтас есеп түрінде клиникалық және статистикалық сипаттамасының интеграцияланған көрінісімен береді. Бұндай есеп қосымшасына мыналар кіреді: хаттама, жеке тіркеу карта үлгілері, зерттеулерге байланысты ақпарат, зерттелетін препарат/эксперименталдық препаратқа қатысты ақпарат, бұған салыстыру препараты, техникалық статистикалық құжаттама, тиісті жарияланымдар, емделушілердің деректерінің тізімдері қоса алынады және қорытынды, аралық есептер, компьютер деректері негізіндегі талдаулар және тұжырымдар және т.б. Қосымша негізінен қауіпсіздігі мен тиімділігінің зерттеулеріне байланысты болуына қарамастан , есеп құрудың негізгі принциптерін және оның құрылымын зерттеудің әр түрі бойынша есеп дайындауға пайдалануға болады (мысалы, клинико-фармакологиялық зерттеулерге). Бұндай зерттеулердің спецификасы мен елеулілігіне қарай егжей-тегжейлілігі азырақ есеп жасау мүмкіндігі бар. Бұл қосымша демеушіге есеп жасауға көмек беруге арналған, бұл бұдан әрі қарайғы қарастыру мен баға беру үшін толық, екіұштылығы жоқ, жақсы тұжырымдалған және қарапайым болып табылады. Есептің қалай жүргізілгеніне ешбір екіұшты ой болмас үшін, есепте зерттеу дизайнының критикалық ерекшеліктері қалай таңдалғаны жөнінде анық түсіндірме болуы тиіс, және зерттеу жүргізудің жоспары, әдісі және барысы туралы жеткілікті ақпарат болуы тиіс. Сондай-ақ есеп пен оның қосымшасында емделушілерге қатысты жеке жеткілікті деректер болуы тиіс, оның ішінде демографиялық және бастапқы деректер, және сипатталған аналитикалық әдістердің ұсақ-түйектері болуы тиіс, өйткені критикалық-статистикалық талдауды қайта жаңғырту мүмкіндігіне жол беру үшін егер уәкілетті органдар есепке сараптама жасаса бұны қажет деп біледі. Бұдан басқа ерекше маңызды нәрсе ол – барлық

талдаулар, кестелер және цифрлар, мәтіндегі немесе кестенің бір бөлігі ретінде болсын, сол кестедегі емделушілердің тобының анық сәйкестігі болуы тиіс.
Бақыланбайтын зерттеулер үшін немесе басқа да тиімділігін бағалауға арналмаған зерттеулер үшін процедураны қарастыратын уәкілетті органдарға байланысты қысқартылған есептер жарамды болуы мүмкін. Қауіпсіздігі бақыланатын зерттеулер бойынша есеп әрқашан толық көлемде жасалуы тиіс.
Қысқартылған есепте жалпы біріктірілген деректер пайдаланылады, немесе тиімділігін анықтауға арналмаған, тиімсіз немесе жарамсыз тесттердің тараулары, жекелеген тараулары алып тасталған есеп болып табылады. Бұндай жағдай препараттың қолдану көрсетілімін зерттеуге арналған бақыланатын зерттеулерге жарамды, бұл тіркеуге өтінім берумен анық байланыссыз, сондай-ақ мезгілінен бұрын тоқтатылған зертеулерге байланысты емес. Дегенмен, бұл жағдайларда да қауіпсіздіктің аспектілерінің толық сипаттамасы болуы тиіс. Егер қысқартылған есеп берілсе, онда зерттеудің жоспары және нәтижелері туралы жеткілікті ақпарат болуы тиіс, бұл уәкілетті органдардың толық есеп қажеттігін анықтауы үшін керек. Егер қандай есеп қажет екені туралы сұрақ туындаса, алдын ала уәкілетті органдардан кеңес алу керек.
Зерттеу жүргізілуінің толық сипатына қарай хаттаманың жұмыс нұсқасында оның сипатталуының қайталануына рұқсат беріледі. Алайда бірқатар жағдайларда зерттеу әдістемесін бөлек тарау түрінде қысқалау беруге болады. Зерттеудің жоспарын және жүргізу барысын сипаттайтын әрбір тарауда хаттамада жеткілікті сипатталмаған зерттеу ерекшеліктерін көрсету ерекше маңызды, және жүргізілген зерттеулердің хаттамадан қандай түрде айырмасы болғанын анықтау керек, хаттамада жоспарланғаннан бұл ауытқуларды негіздеу үшін пайдаланылатын статистикалық әдістер мен талдауларды талқылау керек.
Әрбір зерттеудің толық интеграциялы есебінде жағымсыз әсерлерінің немесе зертханалық зерттеулерінің аномальді деректері жеке дара барынша толық жазылуы керек, бірақ олар әдетте кез келген түрде тіркеу деректерін бергенде барлық қолда бар деректердің қауіпсіздігін жалпы талдау аясында қарастыруы тиіс.
Есепте зерттелетін популяцияның демографиялық және басқа да потенциалды елеулі болжамды сипаттамасы болуы тиіс, ал егер зерттеу жеткілікті түрдегі ірі масшабта болса, қосалқы топтың демографиялық (мысалы, жасы, жынысы, нәсілі, салмағы) және басқа да (мысалы, бүйрек немесе бауыр функциясы) көрсеткіштері берілуі тиіс, осылай тиімділігі мен қауіпсіздігінің болжамды айырмасын анықтай алады. Алайда көбіне емделушілердің қосалқы тобының реакциясы жалпы статистикалық талдауда пайдаланылатын деректердің іріленген базасы аясында қарастырылуы тиіс.
Есеп аясында сұралатын дерек тізбесі ретінде (әдетте қосымша түрінде) – олардың ішінде статистикалық талдаудың негізгі (критикалық) түрін растау үшін қажетті деп түсінеді. Есептің бөлігі болып табылатын деректер тізімі есептің сараптамалық бағалауын жүргізетін рецензент пайдалануы үшін ыңғайлы болуы тиіс. Осылайша ақпарат көлемін шектеу үшін бір тізімге айнымалыларды мүмкін болғанша көбірек қосу дұрыстығына қарамастан, бұл берілетін деректердің анықтығын (түсініктілігін) төмендетуге алып келмеуі тиіс. Деректердің шамадан тыс көптігінен сөз немесе жақсы түсінікті (жалпы қабылданған кәсіби) қысқартулар орнына символдарды аса көп пайдалануға жол беруге немесе масштабта қабылдау үшін өте төмен бейнелеулер болуына және т.б. алып келуге болмайды. Бұндай жағдайларда деректердің бірнеше тізімін жасаған дұрыс.
Деректер есепте егжей-тегжейліліктің әртүрлі деңгейінде берілуі тиіс:
маңызды сәттердің иллюстрациясы үшін мәтінде осы зерттеуге арналған маңыздырақ демографиялық көрсеткіштерді, қауіпсіздігі мен тиімділігі көрсеткіштерін бейнелейтін сандық деректер және жалпы сипаттағы кестелер орналастырылуы мүмкін;
демографиялық көрсеткіштердің, қауіпсіздігі мен тиімділігінің көрсеткіштерінің басқа да барлық жиынтық көрсеткіштері, кестелер мен тізбелері;
жеке дара қосалқы топтар бойынша емделушілердің жеке деректері тізбе деректері түрінде беріледі;
емделушілердің барлық жеке деректері.
Деректердің кез келген кестесінде, графигі немесе тізбесінде есептік немесе туынды көрсеткіштері, егер олар пайдаланылса, бір мәнде және анық сәйкестендірілген болуы тиіс. Бұл арада дерек мәндері қалай есептелгені немесе алынғаны және қандай негізгі болжамдар жасалғаны анық түсіндірмемен берілуі тиіс.
Төменде келтірілген нұсқаулар барынша егжей-тегжейлі болып табылады және өтінім берушіге ақпараттың ең жоғары көлемі туралы ескертуге арналған, бұлар берілгеннен кейін қосымша деректер сұрауды барынша азайтуға болатын етіп есепте келтірілуі тиіс. Дегенмен әрбір жеке жағдайда деректерді беруге және (немесе) талдауға талап ету нақты жағдайға байланысты болуы мүмкін, уақыт өте келе өзгеруі мүмкін, зерттелетін препараттардың класына қарай айырмасы болуы мүмкін, әртүрлі аймақта

әрқалай болуы мүмкін, және бұның бәрі аталған құжатта жалпы мазмұнда сипатталмауы мүмкін. Сондықтан есеп дайындағанда нақты клиникалық нұсқау пайдалану керек және мүмкін болғанда уәкілетті органдар берген деректер мен талдауларды талқылау керек. Кейбір уәкілетті органдардан толық кеңес және статистикалық әдістеме бойынша нұсқау алуға болады. Әрбір есепте төменде келтірілген барлық тараулар қарастырылуы тиіс (олар мүлде орынсыз болған жағдайларды қоспағанда), егер қандай да бір нақты зерттеуге баламалы тәртіп дәйекті болса, тараулардың белгілі бірізділігі және тараулар топтамасы өзгеруі мүмкін. Қосымшалардағы кейбір деректер жеке уәкілетті органдардың арнайы талаптарын бейнелейді, және тек тиісті жағдайларда ғана берілуі тиіс. Бұл арада тараулар нөмірленуін тиісті түрде ыңғайлау талап етілуі мүмкін. Ірі масштабтағы зерттеулер жағдайында бұл қосымшаның ережелерінің кейбірі жарамсыз немесе орынсыз болуы мүмкін. Бұндай зерттеулер туралы жоспарлағанда және есеп құрғанда есептің тиісті форматын талқылау үшін уәкілетті органмен байланысу ұсынылады. Бұл қосымшаның ережесін клиникалық зерттеулер жүргізуді тәртіптейтін және олар туралы нәтижелерді көрсететін басқа да құжаттармен үйлесімде пайдалану керек.

1. Титулдық бет
2. Түйіндеме (клиникалық зерттеудің қысқаша сипаттамасы)
3. Аталған клиникалық зерттеу бойынша есептің мазмұны
4. Қысқартулар тізбесі және терминдердің анықтамасы
5. Этика мәселелері
6. Зерттеушілер және зерттеудің әкімшілік құрылымы
7. Кіріспе
8. Зерттеу мақсаты мен міндеттері
9. Зерттеу жоспары
9.1. Зерттеудің жалпы дизайны және сипаттама-жоспары
9.2. Зерттеу дизайнын, оның ішінде бақылау топтарын таңдауды негіздеу
9.3. Зерттелетін популяцияны таңдау
9.4. Емдеу
9.5. Тиімділік және қауіпсіздік деректері
9.6. Деректердің сапасын бақылау (егер жүргізілсе, аудит сертификатын қоса)
9.7. Хаттамада қарастырылған статистикалық тәсілдер және таңдалым өлшемін анықтау
9.8. Зерттеу жүргізу немесе жоспарланған талдау барысындағы өзгерістер
10. Зерттеу субъектілері туралы ақпарат
10.1. Субъектілерді топ-топқа бөлу
10.2. Хаттамадан ауытқу
11. Тиімділікті бағалау
11.1. Талданатын деректердің топтары
11.2. Демографиялық және (немесе) басқа да бастапқы сипаттамалар
11.3. Емдік режимді сақтауды бағалау бойынша көрсеткіштер
11.4. Тиімділікті бағалау нәтижелері және пациенттердің жеке деректері бойынша кестелер
12. Қауіпсіздікті бағалау
12.1. Ықпал ету ұзақтығы
12.2. Жағымсыз құбылыстар
12.3. Өлім, басқа да елеулі жағымсыз құбылыстар, сонымен қатар елеулі жағымсыз реакциялар
12.4. Клиникалық-зертханалық көрсеткіштерді бағалау
12.5. Организмнің өмірлік маңызды функцияларының параметрлері, объективтік зерттеу деректері және қауіпсіздік мәселелеріне қатысты басқа тексеру ақпараты
12.6. Қауіпсіздік туралы қорытынды
13. Талқылау және жалпы қорытынды
14. Сілтемелер берілген, бірақ есеп мәтініне кіргізілмеген кестелер, суреттер, графиктер
15. Әдебиеттер тізімі

туралы есептің
құрылымы мен мәні"
2-қосымшаға
2.1-қосымша

Түйіндеме (клиникалық зерттеудің қысқаша сипаттамасы)

Демеушінің (компанияның) атауы: Дайын препараттың атауы:	Дерекнама бөліміне қатысты зерттеудің жеке кестесі Том: Беті: Беті:	*(Бұл орынды ұлттық уәкілетті орган ғана пайдаланады)*
Белсенді ингредиент атауы:		
Зерттеудің атауы:		
Зерттеушілер:		
Клиникалық база (лар):		
Жарияланым (сілтеме):	Препаратты әзірлеу фазасы:	
Зерттеу кезеңі (жыл): (жинақ бастау күні) (соңғы болған күні)		
Мақсаты:		
Методология:		
Пациенттер саны (жоспарланған және талданған):		
Диагноз және қосуға арналған негізгі критерийлер:		
Зерттелетін препарат, дозасы және қолдану тәсілі, серия нөмірі:		
Ем ұзақтығы:		
Демеушінің (компанияның) атауы: Дайын препараттың атауы: Белсенді ингредиент атауы:	Дерекнама бөліміне қатысты зерттеудің жеке кестесі Том: Беті:	(Бұл орынды ұлттық уәкілетті орган ғана пайдаланады)
Баға беру критерийлері: **Тиімділігі:** **Қауіпсіздігі:**		
Статистикалық әдістер:		
ҚЫСҚАША ШОЛУ – ҚОРЫТЫНДЫ **ТИІМДІЛІКТІ БАҒАЛАУ НӘТИЖЕЛЕРІ:** **ҚАУІПСІЗДІКТІ БАҒАЛАУ НӘТИЖЕЛЕРІ:** **ҚОРЫТЫНДЫ:** Есептің күні:		

"Клиникалық зерттеулер
туралы есептің
құрылымы мен мәні"
2-қосымшаға

2.2-қосымша

БАС ЗЕРТТЕУШІНІҢ НЕМЕСЕ

ЗЕРТТЕУШІ-КООРДИНАТОРДЫҢ ҚОЛДАРЫ

БАС ЗЕРТТЕУШІНІҢ НЕМЕСЕ

ЗЕРТТЕУШІ-КООРДИНАТОРДЫҢ

НЕМЕСЕ ДЕМЕУШІ ТАРАПЫНАН ЖАУАПТЫ

МЕДИЦИНАЛЫҚ МАМАННЫҢ ҚОЛЫ (ҚОЛДАРЫ)

_____

ЗЕРТТЕУДІҢ АТАУЫ: ……

ЗЕРТТЕУДІ ОРЫНДАУШЫ (ЛАР): ……

Мен осы есепті оқыдым, және бұл зерттеу жайындағы менің біліміме сүйене отырып, бұнда зерттеудің процедураларын жүргізу және зерттеу нәтижелері дұрыс берілген деп растаймын.

ЗЕРТТЕУШІ: _____ ҚОЛЫ (ДАРЫ)_____

НЕМЕСЕ ДЕМЕУШІНІҢ

ЖАУАПТЫ МЕДИЦИНА

МАМАНЫ

ЕСЕП ИЕСІ: _____ _____

_____

КҮНІ: _____

"Клиникалық зерттеулер

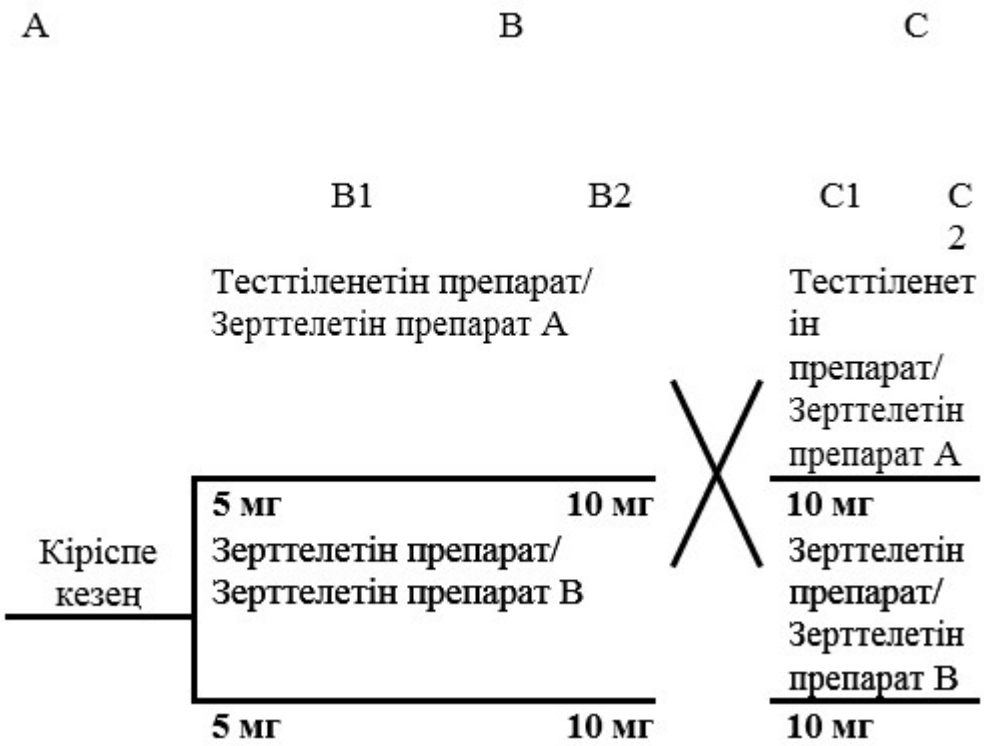
туралы есептің

құрылымы мен мәні"

2-қосымшаға

2.3-қосымша

КЛИНИКАЛЫҚ ЗЕРТТЕУ ЖОСПАРЫ ЖӘНЕ БАҒА БЕРУ ГРАФИГІ

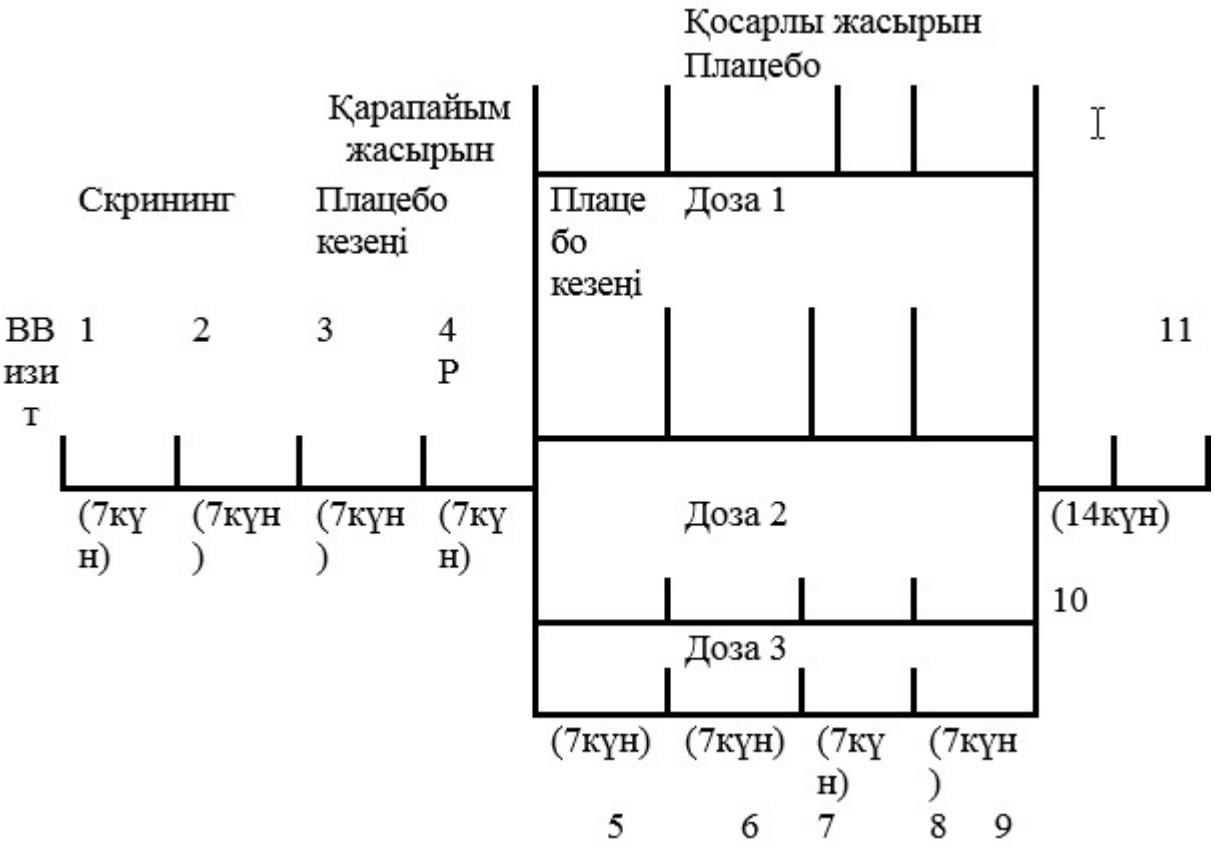


Апта Визит	-2(-3) 1		0 2	3 3	6 4	9 5	12 6

Физикалық жүктememен тест 24 сағ			X^2	X	X	X	X
Медициналық сыртартқы							
Физикальді тексеру							
ЭКГ	X	X^1					X
Зертханалық зерттеу	X						X
Жағымсыз құбылыстар	X						X
[1] – *1визиттен кейінгі 14-20 күн*	X		X	X	X	X	X
[2] – *1-7 күн - физикалық жүктememен тесттің бірінші күнінен кейін*							

"Клиникалық зерттеулер
туралы есептің
құрылымы мен мәні"
2-қосымшаға
2.4-қосымша

КЛИНИКАЛЫҚ ЗЕРТТЕУ ДИЗАЙНЫ ЖӘНЕ ОНЫ БАҒАЛАУ ГРАФИГІ



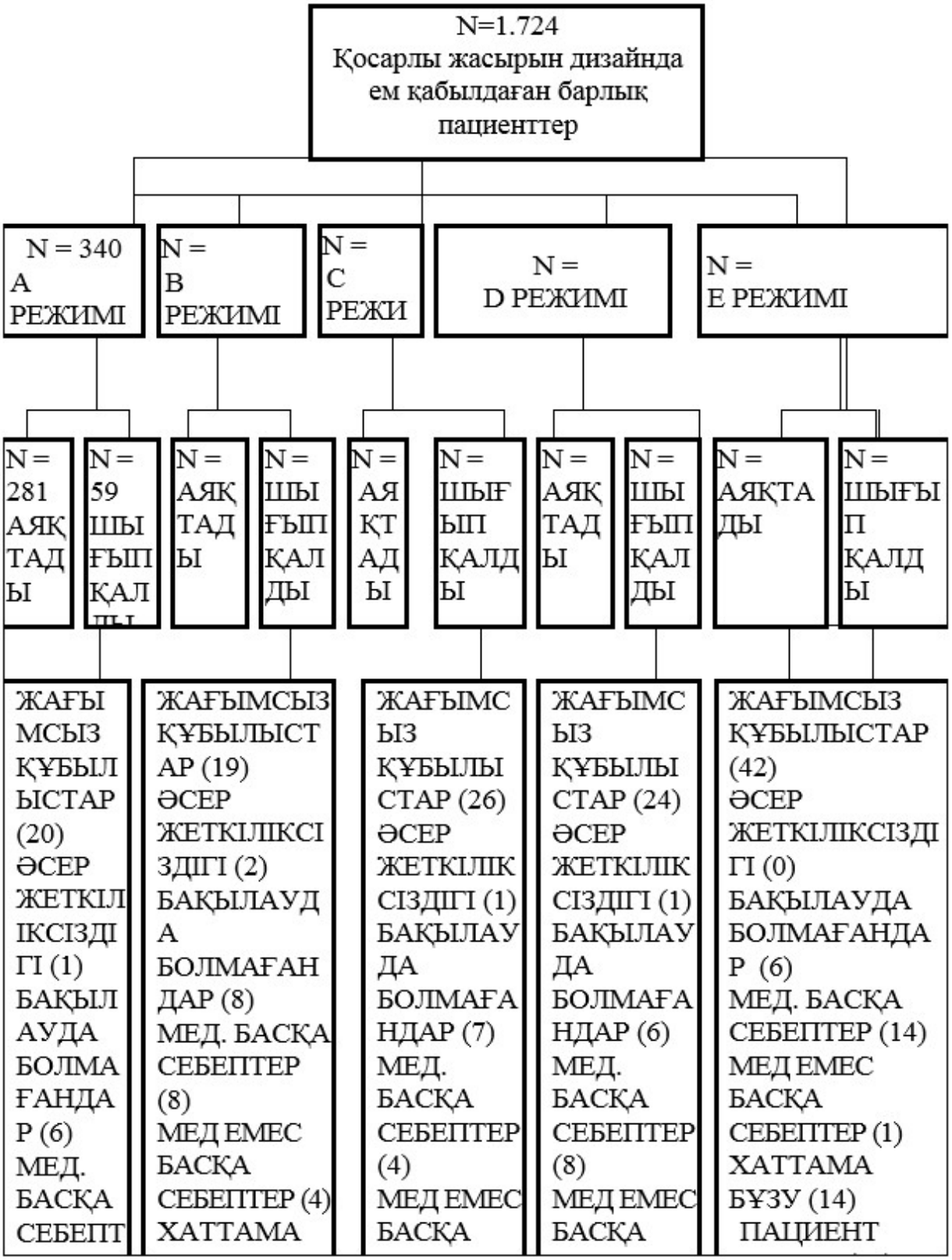
Бағасы	Скрининг	Кіріспе	Бастапқы		Емдеу			Бақылау		
Апта	-2	-1	0	1	2	3	4	5	6	7
Ақпараттық келісім	X									
Сыртартқы	X									
Физик.зерттеу	X									X
Тиімділігі:										
Бірінш. айн	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X

Екінш. айн.	X	X	X	X		X			X	X
Қауіпсіздігі:										
Жағсыз құб-р.	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Зертхан. тесттер	X	X	X			X		X	X	
Дене салмағы	X		X						X	X

"Клиникалық зерттеулер
туралы есептің
құрылымы мен мәні"
2-қосымшаға
2.5-қосымша

ПАЦИЕНТТЕРДІ БӨЛУ

ПАЦИЕНТТЕРДІ БӨЛУ

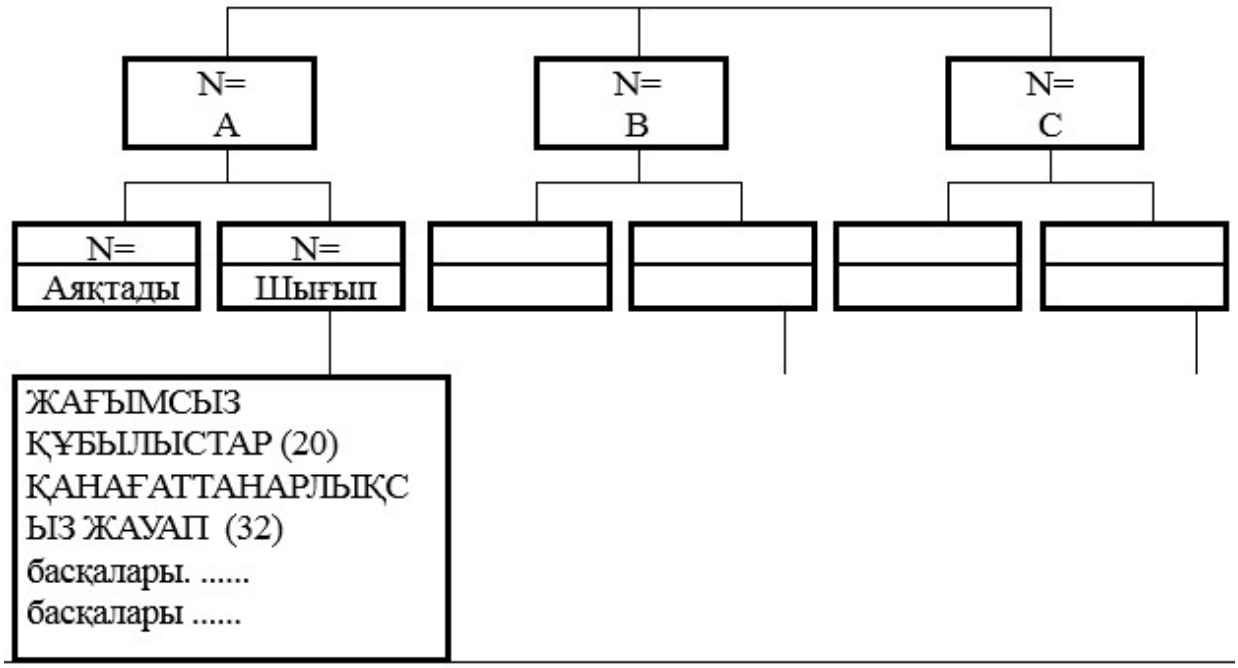


N=1,361
ЗЕРТТЕУДІ АЯҚТАҒАН ПАЦИЕНТТЕР

ПАЦИЕНТТЕРДІ БӨЛУ

N=2670 СКРИНИНГТЕЛГЕН ПАЦИЕНТТЕР
N=1732 РАНДОМИЗАЦИЯЛАНҒАН
N=938 ШЫҒЫП ҚАЛДЫ, СКРИНИГТЕ

ПАЦИЕНТТЕРДІҢ ШЫҒУ СЕБЕБІ
N=1724 ҚОСАРЛЫ ЖАСЫРЫН ДИЗАЙНДА
ЕМ АЛҒАН ПАЦИЕНТТЕР
N=8
ЕШБІР ЕМ
АЛМАҒАНДАР, СЕБЕБІ:
_____ (2)
_____ (4)
_____ (2



"Клиникалық зерттеулер
туралы есептің
құрылымы мен мәні"
2-қосымшаға
2.6-қосымша

ПРЕПАРАТ ҚАБЫЛДАУДЫ МЕРЗІМІНЕ ДЕЙІН ТОҚТАТҚАН ПАЦИЕНТТЕР ТІЗІМІ

ЗЕРТТЕУ №
(Жинақ деректерін сәйкестендіру)
ЗЕРТТЕУДЕН МЕРЗІМІНЕ ДЕЙІН ШЫҚҚАН ПАЦИЕНТТЕР ТІЗІМІ

Ем	Пациент №	Жынысы	Жасы	Соңғы визит	Ұзақтығы	Доза	Қатарлас ем	Тоқтату себебі
Зерттелетін препарат/эксперименталдық препарат								Жағымсыз реакция *
								●

								●
								●
								Препараттың тиімсіздігі
Ем	Пациент №	Жынысы	Жасы	Соңғы визит	Ұзақтығы	Доза	Қатарлас ем	Тоқтату себебі
Салыстыру препараты								
Ем	Пациент №	Жынысы	Жасы	Соңғы визит	Ұзақтығы	Доза	Қатарлас ем	Тоқтату себебі
Плацебо								

*Қабылдауды тоқтатудың себебі болған спецификалық реакция
(Басқа орталықтар үшін қайталау)

"Клиникалық зерттеулер
туралы есептің
құрылымы мен мәні"
2-қосымшаға
2.7-қосымша

**ТИІМДІЛІК ТАЛДАУЫНАН
ШЫҒАРЫЛҒАН ПАЦИЕНТТЕР ЖӘНЕ БАҚЫЛАУЛАР
САНЫ**

**ЗЕРТТЕУ №
(Жинақ деректерін сәйкестендіру)
ТИІМДІЛІК ТАЛДАУЫНАН
ШЫҒАРЫЛҒАН ПАЦИЕНТЕР ЖӘНЕ БАҚЫЛАУЛАР
ТІЗІМІ**

Ем	Пациент №	Жынысы	Жасы	Бақылаудан шығарылған	Тоқтатылу себебі
Зерттелетін препарат/эксперименталдық препарат					
Ем	Пациент №	Жынысы	Жасы	Бақылаудан шығарылған	Тоқтатылу себебі
Салыстыру препараты					

Ем	Пациент №	Жынысы	Жасы	Бақылаудан шығарылған	Тоқтатылу себебі
Плацебо					

(Басқа орталықтар үшін қайталау)
Анықтама кестелер
Қысқаша біріктіру:

"Клиникалық зерттеулер
туралы есептің
құрылымы мен мәні"
2-қосымшаға
2.8-қосымша

**ТИІМДІЛІК ТАЛДАУЫНАН
ШЫҒАРЫЛҒАН ПАЦИЕНТЕР ЖӘНЕ БАҚЫЛАУЛАР
САНЫ**

ЗЕРТТЕУ №
(Жинақ деректерін сәйкестендіру)
**ТИІМДІЛІК ТАЛДАУЫНАН
ШЫҒАРЫЛҒАН ПАЦИЕНТЕР
САНЫ**
Зерттелетін препарат/эксперименталдық препарат N =
Апта

Себеп	**1**	**2**	**4**	**8**
_____	_____	_____	_____	_____
_____	_____	_____	_____	_____
_____	_____	_____	_____	_____
_____	_____	_____	_____	_____
_____	_____	_____	_____	_____
_____	_____	_____	_____	_____
_____	_____	_____	_____	_____
Қорытындысы	_____	_____	_____	_____

Осыған ұқсас кестелер емнің басқа топтары үшін дайындалуы тиіс.

"Клиникалық зерттеулер
туралы есептің
құрылымы мен мәні"
2-қосымшаға
2.9-қосымша

СТАТИСТИКАЛЫҚ АСПЕКТІЛЕРІ МЕН ТӘСІЛДЕРІ

А. Статистикалық аспектілер

Қосымшада әрбір алғашқы айнымалы

тиімділік бойынша орындалған статистикалық талдау туралы егжей-тегжейлі ақпарат берілуі тиіс. Есеп деректерінде ең болмаса төмендегі ақпарат болуы тиіс:

1) Талдау негізіндегі статистикалық модель дәл және толық сипатталуы тиіс, егер қажет болса сілтемелер пайдаланылады.

2) Тексерілетін клиникалық болжам тұжырымы дәл статистикалық терминдермен берілген, мысалы, нөл және баламалы гипотеза түрінде.

3) Тиімділігін бағалау үшін сенімді аралықтарды есептеу және тағы басқа қолданылатын статистикалық әдістер. Қажет болған жағдайда әдебиеттер тізімі берілуі мүмкін.

4) Статистикалық әдістер негізіндегі жіберілген осалдықтар. Деректердің негізгі болжаммен қанағаттандыратыны қаншалықты статистикалық негізді екенін көрсету керек, әсіресе егер жасалған қорытындының негізін растау керек болса. Егер статистикалық талдаудың үлкен бөлігін демеуші орындаса, зерттеу деректері алынғанға дейін талдаудың қандай түрі жоспарланғанын көрсету керек, және егер ондай болмаса, қорытындыны бағалау үшін негіз ретінде пайдаланылған нақты талдауды таңдауда жүйелік қателесуді қалай болдырмағанды көрсету керек. Әсіресе бұл кез келген қосалқы топ талдауы жағдайында маңызды, өйткені егер бұндай талдаулар алдын ала жоспарланбаса олар әдетте түпкілікті қорытындыға қажетті талапқа сай негізді қамтамасыз етпейді.

Егер деректердің қайта жасалуы орындалған жағдайда, түрленген деректерге негізделген ем тиімділігінің бағасының интерпретациясымен қатар деректердің түрленуінің түрін таңдауға негізделген деп қарау керек.

Статистикалық процедура және статистикалық қорытындының нақтылығын таңдау дұрыстығын талқылау уәкілетті органның сарапшысына есептің статистикалық бөлігіне баға беру бойынша тексеру үшін деректер талдауын қайта жүргізу

талап етілетіндігі туралы шешім қабылдауға көмектеседі.

5) Критерий негізі болып табылатын тесттік статистика, нөлдік гипотеза бойынша тесттік статистиканың таңдап бөлу, тесттік статистиканың мәні, мәнділік деңгейі (р-мәні), және аралық қорытынды деректер уәкілетті орган сарапшысы есептің статистикалық бөлігін бағалау бойынша талдау нәтижелерін жылдам және сапалы тексере алуға мүмкіндік берілетін форматта болуы тиіс. Елеулілік критерийінің мәні (р-мәні) – қандай мәні екені –талдау үшін бір жақты немесе екі жақты таңдалғаны көрсетілуі тиіс. Бұл арада бір жақты критерий пайдалану үшін негіз көрсетілуі тиіс. Мысалы, екі жақты t-критерий пайдаланылған есепте t-статистика мәні берілуі тиіс, онымен байланысты бос дәреже, р-мәні, екі салыстырылатын таңдаудың әрқайсысының өлшемі, ортаңғысының мәні және таңдаудың әрқайсысының дисперсиясы және жалпы дисперсияның жиынтық бағасы. Дисперсиялық талдау техникасы пайдаланылған мультиорталықтық зерттеу бойынша есепте ең кемі орталық,ем, олардың өзара әрекеттесулері, қалдық қате және жалпы қорытынды үшін көрсеткіші бар дисперсиялы талдаудың кестесі келтірілуі тиіс. Есептегі айқаспалы дизайнда бірізділік бойынша статистикаға –бірізділіктегі емделушілерге, әр кезең басындағы бастапқы деректерге, шаю кезеңіне және оның ұзақтығына, әр кезең бойына емделушілердің кетуіне, ем түрінің және кезеңінің өзара байланысына, қалдық қатесіне және жалпы қорытындысына қатысты ақпарат болуы тиіс. Жалпы қорытындысымен бірге әрбір нұсқа көзі үшін кестенің бос дәрежесі, квадраттар қосындысы, орташа квадраттық ауытқу, тиісті F-критерий, р-мәні және орташа квадраттық ауытқудың математикалық күтілуі болуы тиіс.

Аралық қорытынды деректер демографиялық деректерді, сондай-ақ

ем түріне қарай әрбір біріктірілім жағдайында орташаланған немесе басқа тәсілмен біріктірілген жауап реакциялары туралы деректерді (немесе басқа есептілік сипаттамаларын , бірізділік сияқты) бақылаудың әр кезеңінде бейнелеуі тиіс.

2. Статистиканы бағалайтын уәкілетті орган сарапшыларының талаптары бойынша берілетін формат және техникалық деректер.

Әрбір бақыланатын клиникалық зерттеулер есебінде тұжырымды негіздеуге және негізгі қорытындыларды жасауға арналған статистикалық талдау және кестелер үшін демеуші қосатын (таңдалған) емделушілердің тиісті ерекшеліктері туралы деректер тізімі (кестелер) болуы тиіс. Бұл деректер тізімі уәкілетті орган есептің статистикалық бөлігіне баға беруі үшін керек. Сондай-ақ бұл деректер тізімін Демеуші компьютерлік есептеуге ыңғайлы түрде емделушілер бойынша беруді сұрауы мүмкін.

Тиісті клиникалық
практика стандартына
3 қосымша

Елеулі деп қарастырылатын клиникалық зерттеулердің тарауларына қатысты түзетулер тізбесі

Клиникалық зерттеу хаттамасының тарауларына өзгертулер енгізген жағдайда демеуші түзетуді елеулі деп қарастыру үшін зерттелетін пациентке төнетін қауіп пен күтілетін пайдаға, сонымен қатар зерттеудің ғылыми құндылығына қатысты түзетулердің маңыздылығына баға береді.

4. Клиникалық зерттеу тарауларына қатысты түзетулер төмендегілерге ықпал етсе елеулі деп есептеледі:

2.1 пациенттің қауіпсіздігіне немесе физикалық әлде психикалық амандығына;

2.2 зерттеудің ғылыми құндылығына.

Клиникалық зерттеу тарауларының елеулі түзетулері келесі өзгерістер болып табылуы мүмкін[1]

Зерттеу/сынақ хаттамасындағы өзгерістер:

4.1. зерттеу мақсаты;

4.2. зерттеу дизайны;

4.3. хабарланған келісім;

4.4. субъектілерді/пациенттерді сұрыптау процедурасы;

4.5. тиімділік көрсеткіштері;

4.6. биологиялық үлгілерді жинау сызбасы;

4.7. тестілерді немесе көрсеткіштерді қосу немесе алып тастау;

4.8. субъектілердің/пациенттердің саны;

4.9. субъектілердің/пациенттердің жас диапазоны;

4.10. қосу критерийлері;

4.11. қоспау критерийлері;

[1] Клиникалық зерттеу талаптарына енгізілетін басқа да өзгерістер елеусіз болып табылады

4.12. қауіпсіздік мониторингі;
4.13. зерттелетін препаратты қолдану ұзақтығы;
4.14. зерттелетін препарат дозалануының өзгерісі;
4.15.салыстыру препаратының өзгерісі;
4.16. статистикалық анализ.
Клиникалық зерттеуді ұйымдастыруға байланысты өзгерістер:
5.1.жауапты зерттеушіні алмастыру немесе жаңа жауапты зерттеушілерді шақыру;
5.2.зерттеуші-координаторды алмастыру;
5.3.зерттеу орталығын/медициналық ұйымды немесе қосымша зерттеу орталықтарын/медициналық ұйымдарды қосу;
5.4.демеушіні немесе демеушінің ресми өкілін алмастыру;
5.5.зерттеу шеңберіндегі маңызды тапсырмаларды орындауға жауапты келісім-шарт бойынша зерттеу ұйымын алмастыру;
5.6.зерттеуді аяқтау шарттарының өзгеруі.
6.Зерттелетін препаратпен байланысты өзгерістер:
6.1.бастапқы қаптама материалы;
6.2.әсер етуші заттың өндірушісі;
6.3.әсер етуші заттың өндірістік процесі;
6.4.әсер етуші заттың спецификациялары;
6.5.зерттелетін препарат өндірісі;
6.6.зерттелетін препарат спецификациялары;
6.7.қосымша заттардың дәрілік препараттың әсеріне ықпал етуге қабілетті жағдайдағы спецификациялары;
6.8.алғашқы ашудан және (немесе) сұйылтудан кейінгі кезеңді қоса сақтау мерзімі;
6.9.құрымының елеулі өзгерістері;
6.10.сақтау шарттары;
6.11. белсенді субстанцияны зерттеу әдістемесі;
6.12.зерттелетін препаратты зерттеу әдістемесі;
6.13.фармакопеялық емес қосымша заттарды зерттеу әдістемесі.
7. Клиникаға дейінгі зерттеу деректерімен байланысты және пайда/қауіп арақатынасын бағалаудың өзгерісімен қатар жүретін өзгерістер. Ағымдағы клиникалық зерттеулерге қатысты және пайда/қауіп арақатынасын бағалаудың өзгерісімен қатар жүретін жағдайлардағы клиникаға дейінгі фармакологиялық және токсикологиялық зерттеу деректерінің түзетулері. Мыналарға қатысты:
7.1. жаңа фармакологиялық зерттеу нәтижелері;
7.2. бұрыннан бар фармакологиялық зерттеулердің жаңа интерпретациясы;
7.3. жаңа токсикологиялық зерттеу нәтижелері;
7.4. бұрыннан бар токсикологиялық зерттеулердің жаңа интерпретациясы;
7.5. дәрілермен өзара әрекеттесудің жаңа зерттеулерін салыстыру.
8. Клиникалық зерттеу деректеріне байланысты және пайда/қауіп өзгерістер. Клиникалық зерттеудегі, сонымен қатар препаратты адамда қолданудың тәжірибесін сипаттайтын ағымдағы зерттеулер үшін маңызды болып табылатын және пайда/қауіп арақатынасын бағалаудың өзгерісімен қатар жүретін деректердің түзетулері.
Мысалы, мыналарға қатысты:
8.1. клиникалық зерттеумен немесе дәрілік препаратты адамда қолданудың тәжірибесімен байланысты қауіпсіздік;
8.2. жаңа клиникалық фармакологиялық зерттеу нәтижелері;
8.3. бұрыннан бар фармакологиялық зерттеулердің жаңа интерпретациясы;
8.4. жаңа клиникалық зерттеу нәтижелері;
8.5. бұрыннан бар клиникалывқ зерттеулердің жаңа интерпретациясы;
8.6. зерттелетін препаратты адамда қолданудың тәжірибесі бойынша жаңа деректер;

8.7. зерттелетін препаратты адамда қолданудың тәжірибесі бойынша қолда бар деректердің жаңа интерпретациясы.

9. уәкілетті органдардың клиникалық зерттеу тарауларына қатысты түзетулерін қарау тәртібі Қазақстан Республикасының талаптарымен анықталады.

Қазақстан Республикасы
Денсаулық сақтау және
әлеуметтік даму Министрінің
27 мамыр 2015 жылғы
№ 392 бұйрығына 3 қосымша

Тиісті өндірістік практика стандарты (GMP)

Ескерту. 3-қосымшаға өзгеріс енгізілді – ҚР Денсаулық сақтау министрінің 08.05.2019 № ҚР ДСМ-71 (алғашқы ресми жарияланған күнінен кейін күнтізбелік он күн өткен соң қолданысқа енгізіледі) бұйрығымен.

	К і р і с п е 1. Тиісті өндірістік практиканың осы Стандарты (әрі қарай – Стандарт) дәрілік заттардың, бастапқы материалдар ретінде пайдаланылатын белсенді фармацевтикалық субстанциялардың тиісті өндірістік талаптарын белгілейді. Осы Стандарттың қосымшаларында қызметтің жекелеген түрлеріне қатысты жіктеп түсіндіру қамтамасыз етіледі. Кейбір өндірістік процестер үшін Осы Стандарттың әр бөлек қосымшаларын бір мезгілде қолдануға болады. Осы Стандарттың II бөліміндегі "өндіріс" түсінігінде белсенді фармацевтикалық субстанциялармен жасалатын операциялардың барлық түрі: материалдарды қабылдап алу, өндірісі, қаптамасы, қайта қапталуы, таңбалануы, қайта таңбалануы, сапаны бақылау, шығарылымына рұқсат беру, сақтау және тарату, сонымен қатар тиісті бақылау шаралары қамтылады. 2. Осы Стандарт белсенді фармацевтикалық субстанцияларды мемлекеттік тізілімге енгізу кезінде қойылатын талаптарды белгілемейді, фармакопеялық талаптарды алмастыра алмайды, азаматтардың денсаулығын сақтау, медициналық және фармацевтикалық ғылым, медициналық және фармацевтикалық білім беру, дәрілік заттар мен медициналық бұйымдардың айналысы, белсенді фармацевтикалық субстанциялар өндірісіне лицензиялар алуға, дәрілік заттардың мемлекеттік тізіліміне енгізуге қойылатын ерекше талаптарды белгілеуге медициналық қызметтер сапасын бақылау саласында басшылықты жүзеге асыратын денсаулық сақтау саласындағы уәкілетті органның (бұдан әрі – уәкілетті орган) функциялар қозғамайды. III бөлік егжей-тегжейлі нақты басшылық қағидаттары болып табылмайтын құжаттардың тиісті өндірістік қағидалармен байланысты жиынтығынан тұрады. 3. Осы Стандартта өндіруге берілген лицензияны ұстаушы өнімді сату үшін өндіру, бақылау және шығару бойынша барлық іс-шараларға өнімнің қауіпсіздігі, тиімділігі және сапасына қатысты тіркеу дерекнамасының талаптары жүйелі қамтылған. Тіркеу куәліктерінің ұстаушылары және дәрілік препараттардың өндірушілері бастапқы материалдар ретінде осы Стандарттың қадағалануымен өндірілген белсенді фармацевтикалық субстанцияларды пайдаланады.
	I. Негізгі талаптар
1	**1. Фармацевтикалық сапа жүйесі**
	Қ а ғ и д а т т а р ы 1. Өндіруші дәрілік заттарды олардың өз мақсатына, тіркеу дерекнамасының және (немесе) клиникалық зерттеу хаттамасының талаптарына сәйкестігі кепілді болатын және дәрілік заттардың қауіпсіздігі, сапасы мен тиімділігіне байланысты емделушілер үшін қаупін азайта түсетін сипатта өндіреді. Осы талаптарды орындау жауапкершілігі жоғарғы басшылыққа жүктеледі, оларды орындау барлық деңгейлердегі өндіруші кәсіпорынның әртүрлі бөлімшелері қызметкерлерінің, сондай-ақ жеткізушілер мен көтерме сауда ұйымдарының қатысуы мен жауапкершілігін талап етеді. Осы мақсатқа жету үшін

тиісті өндірістік практика мен сапа үшін қауіптерді басқаруды қамтитын дұрыс жұмыс істейтін фармацевтикалық сапа жүйесі даярланады. Бұл жүйе құжат жүзінде ресімделеді, ал оның тиімділігі бақыланады. Фармацевтикалық сапа жүйесінің барлық элементтерін білікті қызметкерлер құрамымен жабдықтайды, қажетті және тиісті орынжайлармен, құрал-жабдықпен және техникалық құралдармен қамтамасыз етеді.
Сапаны басқарудың, тиісті өндірістік практиканың және сапа үшін қауіптерді басқарудың негізгі қағидаттары өзара байланысты.

Фармацевтикалық сапа жүйесі

1.1. Сапаны басқару жекелей немесе толықтай алғанда өнімнің сапасына әсер ететін мәселені қамтитын олардың тағайындалуына дәрілік заттар сапасының сәйкестігін қамтамасыз ету мақсатында қабылданатын ұйымдастыру шараларының жиынтығы болып табылады. Сапаны басқару тиісті өндірістік практиканы қамтиды.

1.2. Тиісті өндірістік қағидалар және сапаны бақылау өнімдердің тіршілік циклының барлық сатыларына қолданылады: клиникалық зерттеулерге арналған дәрілік препараттарды өндіру, технологияны ауыстыру, өнеркәсіптік өндіріс, дәрілік заттар өндірісін тоқтату. Фармацевтикалық сапа жүйесі фармацевтикалық әзірлеме ретінде өнімдердің тіршілік циклы сатысында да қолданылады.

1.3. Жаңа фармацевтикалық сапа жүйесін әзірлегенде немесе бұрыннан келе жатқан жүйені өзгерткенде ұйым қызметінің көлемі мен күрделілігі есепке алынады. Фармацевтикалық сапа жүйесінің құрылымында сәйкесті құралдарды пайдаланумен қауіптерді басқарудың тиісті қағидаттары қамтылады . Осы тұста фармацевтикалық сапа жүйесінің кейбір аспектілерін бүкіл ұйымның қызметіне тұтастай, ал басқаларын белгілі бір өндіріс учаскелеріне қолдануға болады, фармацевтикалық сапа жүйесін енгізу тиімділігі, әдетте, өндірістік алаң деңгейінде көрініс теледі.

1.4. Дәрілік заттар өндірісіне арналған фармацевтикалық сапа жүйесі мыналарға кепілдік береді:
өнім шығаруға сәйкесті сапа көрсеткіштері бар өнімді тұрақты жеткізуге мүмкіндік беретін жүйені әзірлеу, жоспарлау, енгізу, сақтау және үздіксіз жетілдіру арқылы қол жеткізіледі;
өнім туралы және оны өндіру үдерісі туралы білімдерді басқару өнімнің тіршілік циклының барлық сатыларында атқарылады;
дәрілік заттар осы Стандарттың талаптарын ескере отырып, әзірленеді және жетілдіріледі;
өндіру және бақылау бойынша операциялар нақты белгіленген және осы Стандарттың талаптарына сәйкес келеді;
басшылардың жауапкершілігі мен міндеттері нақты айқындалған;
белгіленген талаптарға сәйкес келетін бастапқы материалдарды өндіру, жеткізу және пайдалану, сонымен қатар жеткізушілерді таңдау мен бақылау және әрбір жеткізілімнің (бекітілген жеткізілім тізбегінің) бекітілген жеткізушілерден алынғанын тексеру шаралары қабылданған;
басқа ұйымның орындауына (аутсорсинг қызметіне) берілген қызметті басқаруды қамтамасыз ететін үдерістер енгізілген;
өнім үдерісін жүргізуге және сапасына қатысты тиімді мониторинг және бақылау жүйесін әзірлеу мен пайдалану арқылы бақылауда ұсталатын жағдай жолға қойылған және сақталып отырады;
серия шығарылымында, ауытқуларды тексеру кезінде және келешекте орын алуы мүмкін әлеуетті ауытқуларды болдырмауға сақтандыру шараларын қабылдау үшін өнім мен үдерістердің мониторинг нәтижелері ескеріледі;
аралық өнімге қажетті бақылау, өндіріс үдерісінде кез келген басқа бақылау жүргізіледі және валидация жасалады;
үдеріс пен өнім туралы өзекті білімдерге негізделген жетілдірулер енгізу арқылы тұрақты жақсаруға ықпал көрсетіледі;
өкілетті органдарға хабарлама жолдаудың немесе, егер бұл қажет болса, өзгерістерді олармен келісудің қажеттілігін ескеріп, жоспарланған өзгерістердің келешегін бағалау және оларды енгізілгенше бекіту шаралары қабылданған;
өзгерістердің мақсатына жеткенін және оның өнім сапасына теріс әсер етпегенін растау үшін олар енгізілгеннен кейін жүргізілген кез келген өзгерістерге баға беріледі;
ауытқуларды, өнімнің болжамды ақауларын және басқа мәселелерді тексеру кезінде негізгі себептерін тиісті деңгейде талдау қолданылады. Оны сапа үшін қауіптерді талдау Стандартын пайдаланумен айқындауға болады. Сәйкессіздіктің шынайы негізгі себебін (-терін) анықтау мүмкін болмайтын жағдайларда ең ықтимал себебін сәйкестендіру керек. Себеп ретінде қызметкердің жіберген қатесі

күдік тудырған немесе сәйкестендірілген жағдайларда, бұл елеулі үдерістік, рәсімдік немесе жүйелік қателіктер немесе өзекті мәселелердің орын алмауы кепілді болу үшін ерекше тиянақтылықпен дәлелденеді. Тексеру нәтижелері бойынша тиісті түзету және (немесе) сақтандыру әрекеттері айқындалып, қабылданады. Осы әрекеттердің тиімділігі сапа үшін қауіптерді басқару Стандартына сәйкес тексеріліп, бағаланады;
Өкілетті тұлға өнімнің әр сериясының тіркеу дерекнамасының талаптарына сәйкес және дәрілік препараттарды өндіруге, бақылауға және шығаруға қатысты кез келген басқа талаптарға сәйкес өндірілгенін және бақыланатынын куәландырғанша дәрілік препараттар айналысқа шығарылмайды;
бұл барынша мүмкін болғанша, дәрілік препараттар сапасының оларды сақтау және кейіннен айналысқа шығару кезінде бүкіл жарамдылық мерзімі бойына сақталатынын қамтамасыз етуге жеткілікті шаралар қабылданған;
фармацевтикалық сапа жүйесінің тиімділігі мен жарамдылығы жүйелі бағаланатын дербес инспекция және (немесе) сапа аудитін жүргізу рәсімі бар.
1.5. Өндірушінің жоғарғы басшылығына кәсіпорынның барлық бөлімшелерінде қажетті ресурстардың болуы және міндеттердің, жауапкершілік пен өкілеттіктің бөліп берілуі, мәліметтендірілуі және орындалуы, таратылуы үшін тиімді фармацевтикалық сапа жүйесін жолға қою жауапкершілігі жүктеледі. Жоғарғы басшылықтың көшбасшылық рөлі және оның фармацевтикалық сапа жүйесіне белсенді қатысуы маңызды, бұл кәсіпорынның барлық деңгейлерінде және бөлімшелерінде фармацевтикалық сапа жүйесін қолдауға және қызметкердің мүдделілік танытуына кепілдік береді.
1.6. Өнімді, үдерістерді және жүйенің өзін тұрақты жақсарту мүмкіндіктерін айқындау үшін бұл үдеріске жоғарғы басшылықты тартумен фармацевтикалық сапа жүйесі атқаратын қызметке мерзімді шолулар жасалады.
1.7. Фармацевтикалық сапа жүйесі кәсіпорынның басшысымен бекітіледі және құжат жүзінде ресімделеді. Сапа жөніндегі нұсқау немесе басшылықтың жауапкершілігін қамтитын сапаны басқару жүйесінің сипаттамасы бар баламалы құжат қолданыста болады.

Тиісті өндірістік практика

1.8. Тиісті өндірістік практика (бұдан ары - GMP) өнімнің өз мақсатына сәйкес сапа стандарттары бойынша, сонымен қатар тіркеу дерекнамасының талаптарына, клиникалық зерттеулер хаттамасына және осы өнімнің спецификациясына сәйкес тұрақты өндірілуіне және бақылануына кепілдік беретін сапаны басқару бөлігі болып табылады.
GMP өндіріспен де, сапаны бақылаумен де байланысты. GMP негізгі талаптары:
барлық өндірістік үдерістер жинақталған тәжірибе негізінде айқындалады, жүйелі түрде қайта қаралып отырады және спецификацияларына сәйкес қажетті сападағы дәрілік препараттарды тұрақты өндіру қабілетін растайды;
өндірістік үдерістің қатер шегіндегі сатылары және үдерістің елеулі өзгерістері валидациядан өтеді;
осы Стандарт талаптарын орындау үшін барлық қажетті жағдайлар қамтамасыз етіледі, онда мыналар қамтылады:
талапқа сай оқытылған, қажетті біліктілігі бар қызметкер;
тиісті орынжайлар мен аудандар;
тиісті құрал-жабдықтар және қызметтік құрылғылар;
тиісті материалдар, контейнерлер және заттаңбалар;
фармацевтикалық сапа жүйесіне сәйкес бекітілген рәсімдер мен нұсқаулықтар;
тиісті сақтау және тасымалдау шарттары;
нұсқаулықтар мен рәсімдер қолда бар құралдарға нақты қолданылатындай жазбаша түрде түсінікті және тиянақты жазылады;
рәсімдер дәл қадағаланады және қызметкер оларды дұрыс орындауға оқытылады;
өндіріс үдерісінде белгіленген әдістемелерде және нұсқаулықтарда талап етілген сатылардың нақтылы өткізілгені, сонымен қатар өнімнің саны мен сапасының белгіленген нормаларға сәйкестігі құжат жүзінде расталатын жазбалар (қолжазба тәсілімен және (немесе) техникалық құралдар қолданумен) құрастырылу керек.
кез келген елеулі ауытқулар құжат жүзінде толық ресімделеді және ауытқу себептерін анықтау және тиісті түзету және сақтандыру шараларын жүзеге асыру мақсатында тексеріледі;
толық серия тарихын қадағалауға мүмкіндік беретін таратылуы бойынша құжаттаманы қоса, серияға (мысалы, сериянын дерекнамасына) қатысты жазбалар түсінікті және қолжетімді түрде сақталады;

өнімнің көтерме саудада таратылуы кезінде оның сапасы үшін қауіптерді жоққа тән азайтып, тиісті дистрибьюторлық практика ережелерін (GDP) есепке алу қажет; сатылымнан немесе жеткізілімнен өнімнің кез келген сериясын қайтарып алу жүйесінің болуы; жеткізілген өнімге шағымдар қарастырылады, ақаулардың себептері тексеріледі және сапасы нашар өнімге қатысты да, осындай жағдайларға жол бермеу үшін де тиісті шаралар қабылданады.

Сапаны бақылау

1.9. Сапаны бақылау барлық қажетті және тиісті сынақтардың іс жүзінде өткізілгеніне және материалдардың пайдалануға рұқсат етілмейтініне, ал дайын өнімнің олардың сапасы қанағаттанарлық болып танылғанша таратылуға немесе жеткізілімге жіберілмейтініне кепілдік беретін сынамаларды іріктеумен, спецификациялармен және сынақтар өткізумен, сондай-ақ ұйымдастыру, құжаттау және шығарылымға рұқсат беру рәсімдерімен байланысты GMP бөлігі болып табылады. Сапаны бақылауға қойылатын негізгі талаптар:
тиісті орынжайлар мен құрал-жабдық, оқытылған қызметкерлер және бастапқы материалдарды, аралық, буып-түйілмеген және дайын өнім сынамаларын іріктеу, бақылау және сынау үшін, сонымен қатар, қажет болса, осы Стандартты орындау мақсатында өндірістік орта жағдайларына мониторинг жасау үшін бекітілген әдістемелер қолданыста болады;
бекітілген әдістемелерге сәйкес тағайындалған қызметкерлердің бастапқы және қаптама материалдарының, аралық, буып-түйілмеген және дайын өнімнің сынамаларын іріктеуден өткізуі;
сынақ әдістері валидациядан өткізілген;
сынамаларды іріктеу, бақылау және сынақ әдістемесі бойынша барлық қажетті шаралардың іс жүзінде өткізілгенін құжат жүзінде растайтын жазбалар (қолжазба әдісімен және (немесе) техникалық құралдар қолданумен) құрастырылады. Кез келген ауытқулар құжат жүзінде толық ресімделеді және тексеріледі;
дайын өнім құрамында сандық және сапалық құрамы жағынан тіркеу дерекнамасына сәйкес келетін белсенді фармацевтикалық субстанциялар бар, тазалығы талап деңгейінде болады, тиісті қаптамаға салынады және дұрыс таңбаланады;
материалдарды, аралық, буып-түйілмеген және дайын өнімді бақылау мен сынау нәтижелері бойынша ресімделген жазбалар спецификация талаптарына сәйкес жазылған. Өнімді бағалауда тиісті өндірістік құжаттаманы шолу мен бағалау және белгіленген рәсімдерден ауытқуларды бағалау қамтылады;
өнім сериясын осы Стандарттың 2 қосымшасына сәйкес шығару мақсатында оның сәйкестігін Өкілетті тұлғаның растауын алмайынша өнімнің бір де бір сериясын таратуға немесе жеткізуге рұқсат етілмейді;
бастапқы және қаптама материалдарының және дайын өнімнің бақылау және мұрағат үлгілерінің болашақта сынақтар өткізуге мүмкіндік беретін (қажет болса) жеткілікті санын сақтап қою қажет. Дайын өнімнің үлгілері түпкілікті қаптамасында сақталады.

Өнім сапасына шолу жасау

1.10. Өнім мен үдерісті жетілдіру мүмкіндігін анықтау үшін және қандай да бір үрдістерді анықтау үшін ағымдағы үдерістің тұрақтылығын, бастапқы материалдарға да, дайын өнімге де қолданылатын спецификацияларға сәйкестігін растау мақсатында барлық тіркелген өндірілген дәрілік препараттардың , соның ішінде экспорт үшін ғана дайындалатын дәрілік препараттардың сапасына жүйелі шолу жасалады. Дәрілік заттар сапасына шолулар құжат жүзінде ресімделеді және алдыңғы шолуларды назарға ала отырып, әдетте, жыл сайын жасалады. Олар мыналарды қамтиды:
жаңа жеткізушілерден алынғандарына ерекше назар аударумен, өндірісте пайдаланылатын бастапқы материалдарға (қаптама материалдарын қоса) шолу және белсенді фармацевтикалық субстанцияларды жеткізу тізбегінің қадағалануына шолу;
өндіріс үдерісін бақылаудың қатер шегіндегі нүктелеріне және дайын өнімді бақылау нәтижелеріне шолу;
белгіленген спецификацияларға сәйкес келмеген барлық сериялар және тиісті тексерулер нәтижелеріне шолу;
барлық елеулі ауытқулар немесе сәйкессіздіктерге шолу, олармен байланысты тексерулерге, қабылданған түзету және сақтандыру шараларының тиімділігі мен нәтижелілігіне шолу;
үдерістерге немесе талдамалық әдістемелерге енгізілген барлық өзгерістерге шолу;
тіркеу дерекнамасына, соның ішінде, тек экспортқа арналған дәрілік препараттар дерекнамасына ұсынылған, бекітілген немесе ауытқыған өзгерістерге шолу;
тұрақтылық мониторингі бағдарламасының нәтижелеріне және кез келген жайсыз үрдістерге шолу;
өнім сапасына байланысты барлық қайтарулар, шағымдар және қайтарып алулар, сондай-ақ осы

уақытта жүргізілген тексерулерге шолу;
өндіріске немесе құрылғыға қатысты бұрын жүргізілген кез келген түзету әрекеттерінің жеткіліктілігіне шолу;
жаңа тіркеу куәліктерін алу кезінде тіркеуден кейінгі міндеттемелерге немесе тіркеу дерекнамасындағы өзгерістерге шолу;
сәйкесті құрылғыны және техника құралдарын, мысалы, қыздыру жүйесін, ауаны желдету мен кондиционерлеуді, сумен жабдықтау, газбен қысымдалған жүйелерді мамандандыру жағдайы;
осы Стандарттың 7 тарауында белгіленгендей, олардың қолданыстағы талаптарға сәйкестігін растау мақсатында кез келген шартты келісімдерге шолу.
1.11. Өндіруші және тіркеу куәлігінің ұстаушысы осындай шолу нәтижелерін бағалап, түзету және сақтандыру іс-шараларын немесе фармацевтикалық сапа жүйесінің аясында қайта валидация өткізу жөнінде қорытынды жасайды. Осындай әрекеттерді тұрақты басқару мен талдауға арналған басшылық рәсімдер қолданыста болады, бұл рәсімдердің тиімділігі дербес инспекция кезінде расталады. Сапа шолуларын, ғылыми негіздемесі болса, өнім түрлері бойынша қатты дәрілік түрлер, сұйық дәрілік түрлер, стерильді дәрілік препараттар және т.б. деп топтастыруға болады.
Егер тіркеу куәлігінің ұстаушысы өндіруші болып табылмаса, онда тараптар арасында сапаға шолу жасауға қатысты тараптардың сәйкесті міндеттемелері белгіленген келісім жасалады.

Сапа үшін қауіптерді басқару

1.12. Сапа үшін қауіптерді басқару дәрілік препаратты бағалаудың, бақылаудың, ол жөнінде ақпарат берудің, сонымен бірге оның сапасы үшін қауіптерді шолудың жүйеленген үдерісі болып табылады. Бұл үдерісті перспективті де, ретроспективті де жүргізуге болады.
1.13. Сапа үшін қауіптерді басқару қағидаттары:
сапа үшін қауіптерді бағалау үдеріске қатысы бар ғылыми білімдерге, жұмыс тәжірибесіне негізделеді және түпкі нәтижесінде емделушіні қорғаумен байланысты;
сапа үшін қауіптерді басқару үдерісінің жұмыстар ауқымы, қалыптасу дәрежесі және құжатта ресімделуі қауіп деңгейіне сәйкес болады.

2 Қызметкерлер

Қағидаты

Дәрілік заттардың тиісті өндірісі қызметкерлерге байланысты. Кәсіпорында өндірушінің жауапкершілігіндегі салаға қарасты барлық міндеттерді шешетін білікті қызметкерлердің жеткілікті саны болады. Әр қызметкер жеке жауапкершілігінің құжатта бекітілгенін түсінеді. Бүкіл қызметкерлер өз қызметіне қатысты GMP қағидаттарын біледі, сонымен қатар, гигиеналық талаптарды орындауға қатысты нұсқауландыруды қоса, өз міндеттерімен сәйкес бастапқы және кейінгі оқытудан өтеді.

Жалпы талаптары

2.1. Өндірушіде қажетті біліктілігі мен практикалық жұмыс тәжірибесі бар қызметкерлердің жеткілікті саны болады. Жоғарғы басшылық сапаны басқару жүйесін енгізу мен жолға қою және оның тиімділігін тұрақты арттыру үшін жеткілікті және тиісті ресурстарды (адам, қаржылық, материалдық, сондай-ақ орынжайлар және құрал-жабдық) айқындап, қамтамасыз етеді. Кез келген қызметкердің міндеттері өнім сапасы үшін қауіптердің туындау мүмкіндігін жоққа шығаратындай шамадан тыс болмайды.
2.2. Кәсіпорында ұйымдастыру құрылымының сызбасы болады, онда өндірісті, тиісті жерінде сапаны бақылау басшыларының, сапаны қамтамасыз ету бөлімшесінің немесе сапа жөніндегі бөлімше басшысының арасындағы қатынастар және Өкілетті тұлғаның (тұлғалардың) ұстанымы басқару иерархиясында айқын белгіленген.
2.3. Басшы қызметкерлердің міндеттері және оларды орындауға арналған сәйкесті өкілеттіктері лауазымдық нұсқаулықтарда айқындалады және жазылады. Олардың міндеттері жеткілікті біліктілік деңгейіндегі тағайындалған орынбасарға беріледі. Қызметкерлердің міндеттемелер шеңберінде GMP барлық жақтары қамтылады, алайда жауапкершілік саласын негізсіз көшіруге жол берілмейді.
2.4. Өндірушінің жоғарғы басшылығына сапа саласындағы мақсаттарға жету үшін сапаны басқарудың тиімді жүйесін қамтамасыз етуге, сондай-ақ рөлдері, міндеттері және өкілдіктерін айқындауға, қызметкерлерді мәліметтендіруге және бүкіл ұйым аясында жүзеге асыруға негізгі жауапкершілік жүктеледі. Жоғарғы басшылық сапамен байланысты компания қызметінің жалпы мүдделері мен

бағыттары баяндалатын сапа саласындағы саясатты жолға қояды және сапаны басқару жүйесінің тұрақты жарамдылығы мен тиімділігін және басшылық тарапынан талдауға қатысу жолымен GMP сәйкестігін қамтамасыз етеді.

Шешуші қызметкерлер

2.5. Егер өндіріс басшысы және (немесе) сапаны бақылау бөлімшесінің басшысы Өкілетті тұлға үшін көзделген міндеттерге жауап бермесе, жоғарғы басшылық, өндіріс басшысы мен сапаны бақылау бөлімшесінің басшысын қоса, шешуші жетекшілік құрамын және жеткілікті қызметкерлер санын, бірақ, ең болмаса, бір Өкілетті тұлғаны тағайындайды. Шешуші жетекшілік құрам, әдетте, толық жұмыс күнімен жұмыс істейді. Өндірістің және сапаны бақылау бөлімшесінің басшылары бір-біріне тәуелді емес. Үлкен ұйымдарда осы Стандарттың 2 тарауының 2.7, 2.8, және 2.9 тармақтарында атап көрсетілген жекелеген функцияларды басқа қызметкерлерге тапсыру қажеттілігі туындайды. Ұйымның көлемі мен құрылымына қарай, сапаны қамтамасыз ету бөлімшесінің басшысы немесе сапа бөлімшесінің басшысы бөлек тағайындалады. Осындай бөлімшелер бар болса, олардың 28, 29, 30 тармақтарында атап көрсетілген кейбір міндеттемелері сапаны бақылау басшысына және өндіріс басшысына ортақ болады, сондықтан жоғарғы басшылық рөлдер, міндеттер және өкілдіктердің белгіленуін қамтамасыз етеді.

2.6. Өкілетті тұлға әр өндірістік серияның тіркеу дерекнамасының талаптарына сәйкес дәрілік заттардың сапасын қамтамасыз етуге қажетті толық сапалы талдауға, сандық талдауға басқа да сынақтарға немесе тексеруге ұшырағанына кепілдік береді. Өкілетті тұлға кез келген серия шығар алдында барлық қажетті операциялардың орындалғанын және әр серияның белгіленген талаптарға сай келетінін құжатпен растайды. Өкілетті тұлғаның жоғары фармацевтикалық білімі, оқытылуы және өндірісте кемінде 3 жыл жұмыс өтілі болуы тиіс. Өкілетті тұлғаның химиялық, химия-технологиялық, химия-фармацевтикалық, биологиялық білімі болуына жол беріледі. Өкілетті тұлға дәрілік заттарды өндірушінің штатына кіреді және өндірушінің бірінші басшысына тікелей бағынады. Өкілетті тұлға өзінің бағыныстылығы бойынша өндірістік бөлімшелердің басшыларына тәуелді емес. Өкілетті тұлғаның міндеттері тек басқа Өкілетті тұлғаға беріледі.

2.7. Өндіріс басшысының міндеттерінде мыналар қамтылады:

1) талап деңгейіндегі сапаны қамтамасыз ету үшін құжаттамада бекітілген өндіріс сәйкестігін және өнімді сақтауды қамтамасыз ету;

2) өндірістік операцияларға қатысты нұсқаулықтарды бекіту, сондай-ақ олардың қатаң түрде орындалуын қамтамасыз ету;

3) өндірістік құжаттарға өкілеттілігі бар қызметкерлердің баға беруін және қол қоюын қамтамасыз ету;

4) өз бөлімшесіндегі орынжайлар мен құрылғылардың мамандандырылуын, күтімде ұсталуын, пайдаланылуын және техникалық қызмет көрсетуін қамтамасыз ету және кепілдеу;

5) тиісті валидация өткізілуін қамтамасыз ету және кепілдеу;

6) өз бөлімшесіндегі қызметкердің қажетті бастапқы және кейінгі үздіксіз оқытудан өткізілуін қамтамасыз ету және кепілдеу.

2.8. Сапаны бақылау бөлімшесі басшысының лауазымдық міндеттері мыналарды қамтиды:

1) егер ол мұны қажет деп санаса, бастапқы шикізат пен қаптама материалдарын, сонымен қатар аралық , буып-түйілмеген және дайын өнімді мақұлдау немесе қабылдамау;

2) барлық қажетті сынақтардың өткізілуін және тиісті жазбалардың бағалануын қамтамасыз ету;

3) спецификацияларды, сынамаларды іріктеу рәсімдерін, сынақ әдістемелерін және сапаны бақылауға қатысты басқа да рәсімдерді бекіту;

4) келісім-шарт бойынша сынақтар өткізуге тартылған мамандарды мақұлдау және оларға бақылау жүргізу;

5) өз бөлімшесіндегі орынжайлар мен құрылғылардың мамандандырылуын, күтімде ұсталуын, пайдаланылуын және техникалық қызмет көрсетуін қамтамасыз ету және кепілдеу;

6) тиісті валидация өткізілуін қамтамасыз ету және кепілдеу;

7) өз бөлімшесіндегі қызметкерлердің қажетті бастапқы және кейінгі үздіксіз оқытудан өткізілуін қамтамасыз ету және кепілдеу.

2.9. Өндірістің және сапаны бақылау бөлімшесі басшыларының және, қажет болса, сапаны қамтамасыз ету бөлімінің басшысы немесе сапа қызметі басшысының, әдетте, өнім сапасын қамтамасыз етуге қатысты, атап айтқанда, сапаны басқару жүйесінің әзірленуін, тиімді енгізілуін, жолға қойылуы мен

мониторингін қамтитын ортақ немесе бірге орындайтын міндеттері болады. Бұл міндеттер мыналарды қамтиды:
1) жазбаша рәсімдерді және басқа құжаттарды, соның ішінде оларға өзгеріс енгізуді келісу және бекіту;
2) өндірістік ортаға мониторинг және бақылау жасау;
3) кәсіпорындарда гигиеналық талаптардың қадағалануын бақылау;
4) үдерістер валидациясы;
5) қызметкерлерді оқыту;
6) бастапқы және қаптама материалдардың жеткізушілерін бекіту және мониторинг;
7) келісім-шарт бойынша жұмыстарды орындайтын ұйымдардың және GMP-мен байланысты басқа аутсорсинг қызметі жеткізушілерін бекіту және мониторинг;
8) материалдар мен өнімнің сақтау шарттарын белгілеу және қадағалау мониторингі;
9) жазбаларды сақтау;
10) GMP талаптарын қадағалау мониторингі;
11) өнім сапасына ықпал етуі мүмкін факторларды бақылау мақсатында сынамаларды (үлгілерді) тексеру, зерттеу және іріктеу;
12) басшылық тарапынан үдерістердің қызмет атқаруын, өнім сапасын және сапаны басқару жүйесін талдауға қатысу және тұрақты жақсартуға қолдау көрсету;
13) өз уақытындағы және тиімді ақпарат алмасу үдерісін қамтамасыз ету және сапаға қатысты өзекті мәселелерді тиісті деңгейдегі басшылық құрамына жеткізу.

Оқыту

2.10. Өндіруші лауазымдық міндеттері өндірістік және қойма аймақтарында немесе бақылау зертханаларында болуды жүктейтін қызметкерлерді (техникалық және қызмет көрсететін мамандарды, сондай-ақ жинастырумен айналысатын қызметкерлерді қоса), сонымен бірге қызметі өнім сапасына ықпал етуі мүмкін басқа қызметкерлерді оқытып-үйретуді қамтамасыз етеді.
2.11. Сапаны басқару жүйесі және GMP теориясы мен қолдану практикасы қамтылатын негізгі оқытудан басқа, жұмысқа қабылданған әр қызметкер лауазымдық міндеттемелеріне сәйкес бастапқы оқытудан өтеді. Өндіруші қызметкерді үздіксіз сатылы оқытудан өткізіп, оның практикадағы тиімділігін жүйелі бағалайды. Қызметкерді оқыту тиісінше өндіріс басшысы немесе сапаны бақылау бөлімшесінің басшысы бекіткен оқыту бағдарламалары бойынша өткізіледі. Өндіруші оқыту өткізілгені туралы жазбаларды сақтайды.
2.12. Контаминация қауіп төндіретін аймақтарда, мысалы, таза аймақтарда немесе белсенділігі жоғары, уытты, жұқпа жұқтыратын немесе сенсибилизациялайтын заттармен жұмыс істейтін аймақтарда жұмыс істейтін қызметкер арнайы оқытудан өтеді.
2.13. Келушілер және (немесе) оқытудан өтпеген қызметкерлер өндіріс және сапаны бақылау аймақтарына жіберілмейді. Егер бұл мүмкін болмаса, олар алдын ала, атап айтқанда, қызметкерлерге қойылатын гигиеналық талаптар және қорғағыш киімді пайдалану бойынша нұсқауландырудан өтеді. Оларға қадағалау және ілесіп жүру ұйымдастырылады.
2.14. Оқыту кезінде фармацевтикалық сапа жүйесінің қағидаттары және оларды жақсарту түсінігі мен әрекеттері толық түсіндіріліп, талқыланады.
2.15. Кәсіпорында нақты бір өндірістің ерекшеліктерін ескере отырып, еңбек гигиенасы бойынша тиянақты бағдарламалар әзірленеді. Стандартда денсаулыққа, қызметкерлер гигиенасы мен киіну ережелерін қадағалауға қатысты рәсімдер баяндалады. Міндеттері өндіріс және бақылау аймақтарында болуды жүктейтін әр қызметкер бұл рәсімдерді түсінеді және қалтқысыз қадағалайды. Кәсіпорын басшылығы оқыту кезінде талқыланатын гигиена бойынша бағдарламаларды дамытуға атсалысады.
2.16. Жұмысқа қабылданған тұлғалар медициналық тексеруден өтеді. Өндіруші өнім сапасына ықпал ететін қызметкердің денсаулық жағдайы жөнінде өзінің хабардар болуын қамтамасыз ететін нұсқаулықтарды бекітеді. Бастапқы медициналық тексеруден кейін қызметкерлерге жүйелі сатылы медициналық тексерулер өткізіледі.
2.17. Өндіруші жұқпалы аурулары немесе денесінің ашық жерлерінде ашық зақымданулары бар тұлғалардың дәрілік заттар өндірісіне жіберілмеуін қамтамасыз ету шараларын қабылдайды.
2.18. Өндіріс аймақтарына кіретін тұлғалар осы аймақтарда орындалатын операцияларға сәйкес келетін қорғағыш киім киеді.
2.19. Өндіріс аймақтарында және қойма аймақтарында шылым шегуге, тамақтануға, сусын ішуге, сағыз шайнауға, сондай-ақ тағам өнімдерін, сусындарды, темекі өнімдерін және жеке дәрілік препараттарды

сақтауға тыйым салынады. Өндіріс орынжайларында (аймақтарында) немесе өнім сапасына жайсыз әсерін тигізуі мүмкін басқа орындарда гигиеналық талаптарды бұзатын кел келген әрекетке жол берілмейді.

2.20. Қызметкердің ашық өніммен, сондай-ақ өніммен байланысқа түсетін құрылғының кез келген бөлігімен тікелей қолмен жанасуын болдырмау қажет.

2.21. Қызметкер қол жуу ережелерін меңгереді.

2.22. Осы Стандарттың қосымшасына сәйкес, өнімнің жекелеген түрлерінің өндірісіне, мысалы, стерильді дәрілік заттар өндірісіне қатысты арнайы талаптар қадағаланады.

Кеңес берушілер

2.23. Кеңес берушілердің тиісті білімі, даярлығы және тәжірибесі немесе өздері кеңес беруге тартылатын қызмет мәселелері бойынша кез келген біліктері болуы тиіс. Осы кеңес берушілер ұсынатын қызмет түрлерінің және жеке деректерінің, тұрғылықты мекенжайының, біліктілігінің көрсетілуімен кеңес берушілер есебі жүргізіледі.

3 Орынжайлар және құрал-жабдықтар

Қағидаты

Орын-жайлар мен құрылғыларды олар өткізілетін операцияларға сәйкес болатын сипатта орналастырады, жобалайды, салады, жабдықтайды және пайдаланады. Олардың орналасуы мен құрылысы қате кету қаупін жоққа тән азайтып, айқаспалы контаминацияны, шаң-тозаңның немесе ластың жиналуын және өнім сапасы үшін жайсыз факторлардың кез келгенін болдырмау мақсатында тиімді тазалау және қызмет көрсету мүмкіндігін қамтамасыз ету керек.

Орын-жайлар. Жалпы талаптар

3.1. Орын-жайлардағы өндіріс ортасында, өндірісті қорғау шаралары түгел ескерілгенде, материалдардың немесе өнімнің контаминациялану қаупі аз болады.

3.2. Жөндеу мен қызмет көрсетудің өнім сапасына ешқандай қауіп төндірмейтініне кепілдік беріліп, орынжайлар тиянақты техникалық қызметпен қамтылады. Орынжайлар толық жазбаша нұсқаулықтарға сәйкес жиналады, тиісті жерлері зарарсыздандырылады.

3.3. Жарықтандыру, температура, ылғалдылық және желдету оларды өндіру мен сақтау кезінде өзара сәйкесті болады және дәрілік препараттарға да, құрылғылардың тиісті қызмет атқаруына да теріс (тікелей немесе жанама) әсерін тигізбейді.

3.4. Орынжайлар оларға жәндіктер немесе жануарлардың өтіп кетуінен барынша қорғалуы қамтамасыз етілетіндей сипатта жобаланады және жабдықталады.

3.5. Кіруге құқығы жоқ тұлғалардың орынжайларға кіруіне жол бермеу шаралары қабылданады. Өндіру, сақтау және сапаны бақылау аймақтары оларда жұмыс істемейтін тұлғалардың жүріп-тұруына пайдаланылмайды.

Өндіріс аймағы

3.6. Өндірістік орынжайларды жобалау және пайдалану кезінде барлық дәрілік заттар үшін айқаспалы контаминацияға жол берілмейді. Айқаспалы контаминацияны болдырмау шаралары қауіптермен шамалас. Қауіптерді бағалау мен басқаруға сапа үшін қауіптерді басқару қағидаттары пайдаланылады. Қауіптің деңгейіне қарай, кейбір дәрілік заттардың айқаспалы контаминация мүмкіндігінің қаупін бақылау үшін өндіру және (немесе) қаптау операцияларына арнайы бөлінген орынжайлар және құрылғылар қажет болады.

Егер дәрілік зат қауіпті сипатта болса, өндіріс учаскелерін былайша бөлу қажет: ұйымдастыру және (немесе) техникалық шаралармен талапқа сай бақыланбайды; токсикологиялық бағалануының ғылыми деректерінде қауіпті тиісінше бақылау мүмкін екені расталмайды немесе токсикологиялық бағалау жолымен алынған қалдық мөлшерлерінің сәйкесті шектерін валидацияланған талдамалық әдіспен қанағаттанарлық анықтау мүмкін болмайды. Ары қарайғы нұсқаулар осы Стандартың 2 қосымшасына сәйкес медициналық қолдануға арналған дәрілік препараттарды және биологиялық (соның ішінде иммунобиологиялық) белсенді фармацевтикалық субстанцияларды, осы Стандарттың 3-қосымшасына сәйкес радиофармацевтикалық дәрілік заттарды өндірген кезде осы Стандарттың 5 тарауында келтірілген.

3.7. Орын-жайлардың жоспарлау шешімдері өндірістік операциялардың логикалық бірізділігіне және талап етілетін тазалық деңгейіне сәйкес келеді.

3.8.Жұмыс аймақтарын және өндірісішілік сақтау аймақтарын жоспарлау шешімдерінде өндіріс немесе бақылау кезінде айқаспалы контаминацияны болдырмау және өткізіп алу немесе кез келген сатының дұрыс орындалмау қаупін азайта түсу үшін құрылғылар мен материалдардың әртүрлі дәрілік препараттарды немесе олардың компоненттерін шатастыру қаупі болмайтындай бірізді және қисынды орналастырылуы қамтамасыз етіледі.
3.9. Егер бастапқы шикізат және бастапқы қаптау материалдары, аралық немесе буып-түйілмеген өнім өндіріс ортасының әсеріне ұшырамаса, ішкі беткейлер (қабырғалар, едендер және төбелер) тегіс, саңылаусыз және қиылыстарындағы сызаттарсыз болады, бөлшектер бөлмейді, сондай-ақ оңай әрі тиімді тазаланады және, қажет болса, зарарсыздандырылады.
3.10. Құбырлар, жарық беру аспаптары, желдеткіш қондырғылар және басқа да қызмет көрсету жүйелері олардың тазалануын қиындататын терең тұстары болмайтын сипатта жобаланып, орналастырылады. Өндіріс аймақтарының іші-сыртында қызметпен көрсету үшін оларға өту барынша мүмкін болады.
3.11. Құбыр ағындарына қосылу нүктелерінің сәйкесті көлемі болады және кері ағысты болдырмау құрылғыларымен жабдықталған. Ашық құю науаларынан мүмкіндігінше аулақ болады, бірақ егер олар қажет болса, тазалау мен заррасыздандыруды жеңілдету үшін олар терең болмайды.
3.12. Өндіріс аймақтарын тиімді желдетіп отыру керек; оларда өңдеуден өткен өнімге, өткізілген операцияларға және өндіріс аймағына сәйкес ауа параметрлерін (температура және, қажет жерлерінде ылғалдылық пен сүзілісті қоса) бақылау құралдары болады.
3.13. Бастапқы шикізатты өлшеу, әдетте, осы мақсатқа арналған бөлек орынжайда атқарылады.
3.14. Шаң-тозаң жиналған жағдайларда (мысалы, сынамаларды іріктеу, өлшеу, араластыру және өндіріс операциялары, құрғақ өнімді қаптау кезінде), айқаспалы контаминацияны болдырмау және оңай тазалау мақсатында арнаулы сақтандыру шаралары қабылданады.
3.15. Дәрілік препараттарды қаптауға арналған орынжайлар шатастыру немесе айқаспалы контаминацияны болдырмайтын сипатта арнайы жобаланған және орналасқан.
3.16. Өндірістік аймақтар, әсіресе, тұрақты көріністік бақылау жүргізілетін жерде жақсы жарықтандырылған.
3.17. Өндіріс үдерісіндегі бақылау, егер бұл технологиялық үдеріске қауіп төндірмесе, өндірістік аймақта жүргізіледі.

Қойма аймақтары

3.18. Қойма аймақтары материалдар мен өнімдердің әртүрлі санаттарының: бастапқы шикізат пен қаптама материалдарының, аралық, буып-түйілмеген және дайын өнімнің, сондай-ақ карантинде тұратын, шығарылымға рұқсат етілген, қабылданбаған, қайтарылған немесе қайтарып алынған өнімнің рет-ретімен сақталуын қамтамасыз ететіндей жеткілікті сыйымдылықта салынады.
3.19. Қойма аймақтарын жобалау және жабдықтау кезінде тиісті сақтау шарттары қарастырылады. Қойма аймақтары таза және құрғақ болады, оларда талап деңгейіндегі температура сақталады. Егер арнаулы сақтау шарттары талап етілсе (мысалы, температура, ылғалдылық), онда олар қамтамасыз етіледі, тексеріледі және мониторинг өткізіледі.
3.20. Қабылдап алу және жөнелту орындарында шикізатты, материалдар мен өнімдерді ауа-райы жағдайларының әсерінен қорғау қамтамасыз етіледі. Қабылдап алу аймақтары шикізат пен материалдар салынған ыдысты қоймаға қояр алдында, қажет болса, тазалаудан өткізетіндей сипатта жобаланып, жабдықталған.
3.21. Егер карантин режимі өнімдерді әр бөлек аймақтарда сақтаумен қамтамасыз етілсе, бұл аймақтардың нақты аталымдары болады, ал оларға кіру осындай құқық берілген қызметкерге ғана рұқсат етіледі. Физикалық карантинді ауыстыратын кез келген басқа жүйе баламалы қауіпсіздікті қамтамасыз етеді.
3.22. Бастапқы шикізаттың сынамаларын іріктеуге арналған бөлек аймақ болады. Егер сынамаларды іріктеу сақтау аймағында атқарылса, онда ол контаминацияны немесе айқаспалы контаминацияны болдырмайтындай сипатта өткізіледі.
3.23. Қабылданбаған, қайтарып алынған немесе қайтарылған шикізат, материалдар немесе өнімдерді сақтау үшін оқшауланған аймақтар қарастырылады.
3.24. Жоғары белсенді заттар және дәрілік препараттар қауіпсіз және қорғалған аймақтарда сақталады.

3.25. Баспаланған қаптама материалдарының қауіпсіз және сенімді сақталуына ерекше көңіл бөлінеді, өйткені олар дәрілік препараттың қойылған талаптарға сәйкестігін қамтамасыз ету үшін қатерлі шекте болып саналады.

Сапаны бақылау аймақтары

3.26. Сапаны бақылау зертханалары өндірістік аймақтардан бөлек болады. Бұл биологиялық және микробиологиялық дәрілік препараттарды және бірінен бірі ажыратылған радиоизотоптарды бақылау зертханалары үшін ерекше маңызды.

3.27. Бақылау зертханалары оларда жүргізілетін жұмыстарға қойылатын талаптарға сәйкес сипатта жобаланған. Олардың шатастыру мен айқаспалы контаминацияға жол бермеуге жеткілікті ауданы болады. Үлгілер мен жазбаларды сақтауға тиісті және қолайлы аудандар бөлінеді.

3.28. Тербелістен, электромагниттік өрістерден, ауа ылғалдылығынан қорғауды қажет ететін сезімтал аспаптар үшін бөлек бөлмелер қарастырылады.

3.29. Негізгі талаптар спецификалық заттармен, мысалы биологиялық немесе радиобелсенді материалдармен жұмыс жүргізілетін зертханаларға қойылады.

Қосалқы аймақтар

3.30. Демалу және ас ішу бөлмелері басқа аймақтардан бөлек орналасқан.

3.31. Киім ауыстыруға арналған орынжайлар, дәретханалар мен кәріз кабиналарына кіру ыңғайлы болу керек; оларды жоспарлау және көлемдері қызметкерлер санына сәйкес болуы тиіс. Дәретханалардың өндіріс немесе қойма аймақтарымен іргелес салынуына жол берілмейді.

3.32. Шеберханалар, мүмкіндігінше, өндіріс аймақтарынан бөлек орналасады. Егер қосалқы бөлшектер мен құралдарды өндірістік аймақта сақтап қойған жағдайда, олар осы мақсатта көзделген бөлмелерде немесе бекітіп жабылатын жәшіктерде ұсталады.

3.33. Виварийлер басқа аймақтардан жақсы оқшауланады, бөлек кіру есігімен (жануарлар жаққа өту) және ауа ағынының жекелеген жүйелерімен қамтылады.

Құрал-жабдықтар

3.34. Өндірістік құрылғылардың құрылымы, құрастырылуы және техникалық қызмет көрсету тәртібі оның мақсатына сәйкес болады.

3.35. Құрылғыны жөндеу мен техникалық қызмет көрсетуі бойынша жүргізілетін жұмыстар өнім сапасына ешбір қауіп төндірмейді.

3.36. Өндірістік құрылғының құрылымы оны оңай және мұқият тазалауға мүмкіндік береді. Тазалау толық жазылған жазбаша нұсқаулықтарға сәйкес жүргізіледі, құрылғы тек таза және құрғақ күйде сақталады.

3.37. Жууға және тазалауға арналған мүлік ол контаминация көзі болмайтындай сипатта таңдалып, пайдаланылады.

3.38. Құрылғы қандай да бір қателесу немесе контаминация қаупінің туындауына жол берілмейтін сипатта орнатылады.

3.39. Өндірістік құрылғы өнімге еш қауіп төндіре алмайды. Өніммен байланыстағы өндірістік құрылғының бөліктері онымен реакцияға түспейді, өнімнің сапасына ықпал етіп, қандай да бір қауіп төндірмейтіндей дәрежеде затты бөліп шығармайды немесе сіңірмейді.

3.40. Таразылардың және басқа өлшеу құралдарының дәлдігі мен жұмыс диапазоны олар пайдаланылатын өндірістік және бақылау операцияларына сәйкес болады.

3.41. Таразылардың және басқа өлшеу құралдарын, тіркелген және бақылау аспаптарын калибрлеу мен тексеру тиісті әдістермен белгілі бір жүйелілікте жүргізіледі. Осындай сынақтардың жазбалары ресімделеді және сақталады.

3.42. Стационарлық құбырлардың, оның бойымен өтетін заттардың, ал егер қажет болса, ағын бағыттары көрсетілетін нақты таңбасы болады.

3.43. Тазартылған суға, инъекцияға арналған суға (дистилляцияланған, жете иондалған) және, қажет болса, басқа да суларға арналған құбырларды микробты контаминация шектері және одан асырылған жағдайда қабылданатын шаралар көрсетілген жазбаша нұсқаулықтарға сәйкес санитарлық өңдеуден өткізу керек.

3.44. Бұзылған құрылғы, мүмкіндігінше, өндірістік аймақтардан және сапаны бақылау аймақтарынан шығарылады немесе, ең болмаса, істен шыққанын білдіретін нақты таңба түсіріледі.

4 Құжаттама

Қағидаты

Тиісті құжаттама сапаны қамтамасыз ету жүйесінің ажырамайтын бөлігін құрайды және осы Стандартқа сәйкес жұмыс істеудің шешуші элементі болып табылады. Өндірушінің сапаны басқару жүйесінде пайдаланылатын құжаттама мен ақпарат тасығыштардың әр алуан түрлері нақты белгіленеді. Құжаттама әр алуан түрлерде, соның ішінде қағаз, электрондық немесе фотографиялық тасығышта болады. Қолданылатын құжаттама жүйесінің басты мақсаты дәрілік препараттар сапасының барлық аспектілеріне тікелей немесе жанама ықпал ете алатын барлық қызметті жолға қою, басқару, бақылау және тіркеу болып табылады. Әртүрлі үдерістер мен қандай да бір бақылаудың бағалануын тиісті құжат жүзінде ресімдеуге қосымша, сапаны басқару жүйесі олардың тұрақты қадағалануын көріністеуге болатындай түсінігі ортақ талаптарға ықпал етеді.

Осы Стандарттың талаптарын орындауға және олардың қадағалануын тіркеуге арналған құжаттаманың екі негізгі түрі бар: регламенттеуші – нұсқаулықтар, нұсқаулар, талаптар және тіркеуші – жазбалар, есептер. Құжаттың түріне қарай, құжат жүзінде ресімдеудің талапқа сай тиісті практикасы қолданылады.

Құжаттардың дәлдігі, тұтастығы, қолжетімділігі мен нақтылығы қамтамасыз етілетін тиісті бақылау енгізіледі. Регламенттеуші құжаттар жазбаша түрде қолжетімді және қателері болмайды. "Жазбаша түрде" түсінігі деректер оқылатын түрде алынатын ақпарат тасығыштарда жазылған немесе құжатталған дегенді білдіреді.

GMP құжаттамасы

Өндірістік алаңның дерекнамасы – осы Стандарттың талаптарына қатысы бар өндірушінің қызметі сипатталған құжат.

Регламенттеуші құжаттар типтері (нұсқаулар және талаптар):

Спецификациялар: өндіріс кезінде пайдаланылатын немесе алынатын бастапқы және қаптама материалдары мен өнімдер сәйкес болуы тиіс толық талаптар баяндалған құжаттар. Олар дәрілік препараттар сапасын бағалауға негіз болады.

Өндірістік рецептуралар, технологиялық нұсқаулар, қаптама нұсқаулықтары, сынақтар әдістемесі - барлық пайдаланылатын бастапқы шикізат, құрылғы және компьютермен жабдықталған жүйелер (олар бар болса) жөнінде толық ақпарат баяндалатын құжаттар; оларда технологиялық үдерістерді жүзеге асыру, қаптама, сынамаларды іріктеу және сынақтар өткізу бойынша барлық нұсқаулықтар мазмұндалады. Қолданылатын жерлерде өндіріс үдерісіндегі барлық бақылау нүктелері, сонымен бірге қолайлылық критерийлерімен бірге пайдаланылатын үдерістік-талдамалық технологиялар көрсетіледі;

Рәсімдер немесе стандартты операциялық рәсімдер (әріқарай - СОР): белгілі бір операцияларды орындау талаптары баяндалатын құжаттар.

Хаттамалар - жекелеген операцияларды өткізу және тіркеу талаптары баяндалатын құжаттар;

Техникалық келісімдер - бейтарап ұйымдар (аутсорсинг) орындайтын жұмыстарға қатысты тапсырыс берушілер мен орындаушылар арасында жасалған келісімдер.

Тіркеу құжаттарының типтері: жазбалар мен есептер:

Жазбалар - нұсқаулықтарға сәйкестігі дәлелденетін әртүрлі әрекеттердің, мысалы, іс-шаралардың, оқиғалардың, тексерулердің орындалғаны расталатын; өндірілген сериялар үшін өнімнің таратылуын қоса, оның әр сериясының тарихы баяндалатын айғақтар. Жазбаларда басқа жазбаларды түсіруге пайдаланылатын бастапқы деректер мазмұндалады. Электрондық жазбалар жағдайында орнатылған пайдаланушылар бастапқы ретінде қандай деректерді пайдалануға болатынын айқындайды. Сапасына қатысты шешімдер негізделетін деректердің бәрі, ең болмаса, бастапқы деректер ретінде белгіленеді. Нақты бір серияға қатысты жазбаларды сериялық дерекнамасына жинақтауға болады.

Талдау сертификаттары - белгіленген спецификацияға сәйкестігін бағалаумен бірге, өнім үлгілерінің немесе материалдарының сынақтық нәтижелер түйіндемесі баяндалатын құжаттар, төлқұжаттар, талдама парақтары, басқа да құжаттар.

Есептер - нәтижелермен, қорытындылармен және нұсқаулармен бірге нақты тапсырмалардың, жобалардың немесе тексерулердің орындалуымен қатар жүретін құжаттар.

Құжаттаманы басқару

4.1. Құжаттардың барлық түрлері белгіленеді және олар қадағаланады. Талаптар ақпарат тасығыштардың әр алуан түрлеріндегі құжат нысандарының бәріне тең шамада қолданылады. Түсінікті, тиісінше құжат жүзінде ресімделген, валидацияланған және талапқа сай бақыланатын кешенді құжаттама жүйесі болу қажет. Құжаттар аралас нысандарда, мысалы, кейбір элементтері электронды

түрде, ал басқалары қағаз тасығышта жүргізіледі. Аралас та, бір типтес те жүйелер үшін құжаттардың түпнұсқаларына, ресми көшірмелерге, деректер мен жазбаларды өңдеуге қатысты басқару құралдары және өзара байланыс орнатылады. Шаблондар, нысандар және бастапқы құжаттар сияқты электронды құжаттарға қатысты тиісті басқару құралдары енгізіледі. Сақтау мерзімінің ішінде жазбалардың тұтастығын қамтамасыз етуді бақылауға арналған тиісті шаралар бар.
4.2. Құжаттар мұқият әзірленеді, даярланады, келісіледі және таратылады. Түріне қарай, олар зерттелген препарат, тіркеу дерекнамасы, сондай-ақ өндіріске лицензия алу үшін тапсырылатын құжаттар спецификациясының тиісті бөліктерінің талаптарына жауап береді. Жұмыс құжаттарын алу мақсатында түпнұсқалық құжаттар көшірмесін жасағанда көшіру кезінде қандай да бір қателік жіберуге жол берілмейді.
4.3. Регламенттеуші құжаттарды қол қою құқығы бар тұлғалар бекітеді және күнін көрсетіп, қол қояды. Құжаттар мазмұны біртектес, құжаттардың ерекше сәйкестендірілу және іске енгізілу күні көрсетіледі.
4.4. Регламенттеуші құжаттар олардың тексерілу қарапайымдылығын қамтамасыз ететін қисынды құрылымы болады. Құжаттар мазмұнының стилі олардың болжамды пайдаланылуына сәйкес келеді. Стандартты операциялық рәсімдер, жұмыс нұсқаулары мен әдістемелері олардың орындау міндеттілігі көзделетін нысанда жазылады.
4.5. Сапаны басқару жүйесі аясындағы құжаттарды ұдайы қайта қарап, өзектілендіріп отыру керек, ескірген нұсқаларын пайдалануға тыйым салынады.
4.6. Құжаттар қолжазба түрінде ресімделмейді, дегенмен, егер құжатқа қолмен жазылған деректерді енгізу тәжірибеде бар болса, ондай жазбаларға жеткілікті орын бөлінеді.

Тиісті құжаттық ресімдеу қағидасы

4.7. Қолмен жазылған жазбалар енгізілген деректерді өшіруге болмайтындай анық және түсінікті түсіріледі.
4.8. Әр әрекетті орындау кезінде дәрілік препараттар өндірісіне қатысты барлық маңызды қызметті қадағалауға болатындай жазбалар жүргізіледі.
4.9. Құжатқа енгізілген кез келген өзгеріске қол қойылады және күні көрсетіледі; өзгеріс бастапқы ақпараттың оқылуына мүмкіндік береді. Тиісті жерінде өзгерістің себебі көрсетіледі.

Құжаттарды сақтау

4.10. Өндіріс қызметінің әрбір түріне қандай жазбаның қатыстылығы және оның қай жерде екені анық белгілену керек. Сақтау мерзімі бойына жазбаның тұтастығын қамтамасыз ету үшін тиісті жағдайларда валидацияланған сенімді бақылау шаралары қамтамасыз етіледі.
4.11. Қандай мерзімнің ұзағырақ екеніне қарай, осы серияның жарамдылық мерзімі өткен соң бір жыл бойы немесе, Өкілетті тұлға серияның таратылуына рұқсат бергеннен кейін кемінде бес жыл бойы сақталуы тиіс сериялар құжаттамасына ерекше талаптар қойылады. Клиникалық зерттеулерге арналған дәрілік препараттар үшін серия құжаттамасы осы серия пайдаланылған соңғы клиникалық зерттеулер аяқталғаннан кейін немесе ресми тоқтатылған соң бес жыл сақталады. Дәрілік препараттардың спецификалық түрлеріне қойылатын заңнамалық талаптарда (мысалы, ең қазіргі замандық емдеу түрлеріне арналған жоғары технологиялық дәрілік препараттар) белгілі бір құжаттарды сақтаудың ұзағырақ мерзімдері белгіленеді.
4.12. Басқа құжаттама түрлері үшін сақтау мерзімі құжаттама ілеспелі жүргізілетін қызмет түрлеріне байланысты болады. Тіркеу дерекнамасындағы ақпаратты растайтын бастапқы деректер қамтылатын қатер шегіндегі құжаттаманы (мысалы, валидацияға немесе тұрақтылыққа қатысты) тіркеу куәлігі әрекет ететін мерзім бойына сақтау қажет. Егер деректер жаңа деректердің толық жиынтығымен ауыстырылған болса, белгілі бір құжаттаманы (мысалы, валидация немесе тұрақтылық бойынша есептермен ілеспелі жүретін бастапқы деректер) жоюға болады. Осындай әрекеттердің негіздемесі құжат жүзінде ресімделуі тиіс. Бұл орайда серия құжаттамасын сақтауға қойылатын талаптарды ескеру қажет, мысалы, үдеріс валидациясына қатысты деректер жағдайында ілесе жүретін бастапқы деректерді осы валидациялық зерттеулер деректерінде шығарылымға рұқсат берілуі расталған барлық серия құжаттамасындағы уақыт бойына сақтайды.
Келесі бөлімшелерде қажетті құжаттардың үлгілері келтірілген. Сапаны басқару жүйесінде өнімнің сапасына кепілдік беріге және пациенттің қауіпсіздігіне қажетті барлық құжаттар сипатталады.

Спецификациялары

4.13. Күнінің көрсетілуімен бастапқы және қаптама материалдары мен дайын өнімнің тиісті үлгіде бекітілген спецификациялары қолданыста болады.

Бастапқы және қаптау материалдарының спецификациялары

4.14. Бастапқы материалдардың және бастапқы немесе баспалы қаптама материалдарының спецификацияларында мыналар бар:

1) материалдар сипаттамасы, мыналарды қамтумен:

атауы және ішкі коды;

олар болған кезде, фармакопеялық мақалаға немесе басқа нормативтік құжаттамаға немесе нормативтік құжатқа сілтемелер;

бекітілген жеткізушілердің және, егер бұл мүмкін болса, бастапқы және қаптама материалдар өндірушісінің атауы;

баспа материалдарының үлгісі;

2) сынамаларды іріктеу және сынақтар өткізу жөніндегі нұсқаулықтар;

3) рұқсатты шектері көрсетілетін сандық және сапалық көрсеткіштер;

4) сақтау шарттары және сақтандыру шаралары;

5) жарамдылық мерзімі немесе қайта бақылауға дейінгі ең ұзақ сақтау мерзімі.

Аралық және буып-түйілмеген өнімнің спецификациялары

4.15. Аралық және буып-түйілмеген өнімнің спецификациялары қатер шегіндегі сатыларында немесе оларды сатып алу мен жөнелту кезінде қолда болады. Бұл спецификациялар, тиісінше, не бастапқы шикізаттың, не дайын өнімнің спецификацияларына ұқсас болады.

Дайын өнімнің спецификациялары

4.16. Дайын өнімнің спецификацияларында мына деректер қамтылады:

1) дәрілік препараттың атауы және коды (қажет болса);

2) құрамы немесе сәйкесті құжатқа сілтеме;

3) дәрілік түрінің сипаттамасы және қаптамасы туралы толық мәліметтер;

4) сынамаларды іріктеу және сынақтар өткізу жөніндегі нұсқаулықтар немесе сәйкесті құжатқа сілтеме;

5) рұқсатты шектері көрсетілетін сандық және сапалық көрсеткіштері;

6) сақтау шарттары және пайдалану кезіндегі ерекше сақтандыру шаралары (қажет болса);

7) сақтау мерзімі.

Өндірістік рецептура және технологиялық нұсқаулықтар

Өндірілген әр дәрілік препараттың және әр серия көлемінің бекітілген жазбаша өндірістік рецептурасы мен технологиялық нұсқаулықтары болады.

4.17. Өндірістік рецептурада мыналар қамтылады:

1) спецификациясына сәйкес кодына сілтеме берілуімен дәрілік препараттың атауы (егер қолданымда болса);

2) дәрілік түрінің сипаттамасы, препараттың дозалануы және серия көлемі;

3) әрқайсысының санының көрсетілуімен, пайдаланылатын барлық бастапқы материалдар; сондай-ақ технологиялық үдеріс барысында жойылып кетуі мүмкін кез келген зат көрсетіледі;

4) рұқсатты шектерінің көрсетілуімен дайын өнімнің күтілетін нәтижесі және сәйкесті аралық өнімдердің мүмкін болатын нәтижелері.

4.18. Технологиялық нұсқаулықтарда мазмұндалады:

1) үдеріс атқарылатын орын туралы және осы орайда пайдаланылатын негізгі құрылғы жөніндегі деректер;

2) қатер шегіндегі құрылғыны даярлауға пайдаланылатын әдістер немесе әдістерге сілтемелер (мысалы: тазалау, құрастыру, калибрлеу, стерилизация);

3) құрылғы мен жұмыс орнының құжаттар мен материалдардың жоспарланған үдерісіне керек емес алдыңғы өнімнен босатылғанын тексеру жөніндегі, сонымен қатар құрылғының тазалығын және оның келесі үдеріске даярлығын тексеру жөніндегі нұсқаулықтар;

4) сатылардан кейінгі толық технологиялық нұсқаулықтар (мысалы: материалдарды тексеру, алдын ала өңдеу, шикізатты жөнелту тәртібі, үдерістің қатер шегіндегі параметрлері (уақыт, температура);

5) рұқсатты шектерінің көрсетілуімен өндіріс үдерісіндегі бақылаудың барлық түрлері жөніндегі нұсқаулықтар;

6) қажет болса, осы талап қойылатын ыдысын, таңбалануын және арнаулы сақтау шарттарын қоса, буып-түйілмеген өнімді сақтауға қойылатын талаптар;
7) қадағалауға жататын барлық айрықша сақтандыру шаралары.

Қаптамасына қатысты нұсқаулар

4.19. Әр дәрілік препаратқа, көлеміне және қаптама типіне арналған қаптама жөніндегі нұсқаулықтары болады. Оларда мына мәліметтер қамтылады немесе оларға сілтемелер болады:
1) буып-түйілмеген өнім мен дайын өнімнің серия нөмірін қоса, дәрілік препараттың атауы;
2) оның дәрілік түр сипаттамасы және дозалануы (тиісті жерінде);
3) даналары, масса бірліктері немесе көлемі өрнектелген түпкілікті қаптамадағы дәрілік препарат саны;
4) әр қаптама материалының спецификацияларына қатысты код немесе нөмірдің көрсетілуімен, олардың сандарын, көлемдерін және типтерін қоса, барлық қажетті қаптама материалдарының толық тізбесі;
5) тиісті жерінде, сәйкесті баспалы қаптама материалдарының үлгісі немесе көшірмесі және өнімнің серия нөмірі мен жарамдылық мерзімінің түсірілген орнын көрсететін үлгілер;
6) құрылғы мен жұмыс орнының қаптамаға қатысты жоспарланған операцияларға (желіні тазалау) керек емес алдыңғы өнімнен, құжаттар мен материалдардан бос екенін тексеру, сонымен қатар құрылғының тазалығын және оның келесі үдеріске дайындығын тексеру талаптары;
7) жұмыс басталар алдында қаптама желісінің тазартылғанына кепілдік беретін қаптама мен құрылғы аймақтарын мұқият тексеруді қамтитын қадағалануға тиісті арнаулы сақтандыру шаралары;
8) барлық негізгі қосалқы операцияларымен және пайдаланылатын құрылғысымен бірге қаптау үдерісінің сипаттамасы;
9) сынамаларды іріктеу және рұқсатты шектері жөніндегі нұсқаулармен бірге өндіріс үдерісін бақылаудың толық сипаттамасы.
Ережелерді нақтылайтын басқа да құжаттар, өндіріс рецептурасы мен технологиялық нұсқаулықтар қосымша әзірленеді.

Серия өндірісі бойынша жазбалар

4.20. Әр өндіріс сериясында серия өндірісіне қатысты жазбалар сақталады. Олар бекітілген нұсқаулықтардың сәйкесті бөлімдеріне: өндіріс рецептурасы мен технологиялық нұсқаулықтарға негізделеді және мынадай ақпараты болады:
1) өнімнің атауы және серия нөмірі;
2) технологиялық үдерістің, сондай-ақ негізгі аралық сатылардың басталу және аяқталу күні мен уақыты;
3) әрбір негізгі технологиялық операция операторының (-ларының) және, қажет болса, осы операциялардың әрқайсысын тексерген тұлғаның тегі (тектері) (аты-жөндері);
4) серия нөмірі және (немесе) талдамалық бақылау нөмірі, сондай-ақ бастапқы материалдардың әр түрінің іс жүзінде өлшенген мөлшері (серия нөмірін және қосылған кері генерацияланған немесе қайта өңделген кез келген материал саны);
5) іске қатысты кез келген технологиялық операция немесе кез келген әрекет, сондай-ақ негізгі пайдаланылған құрылғы туралы мәліметтер;
6) орындаушылары мен алынған нәтижелері көрсетілген өндіріс үдерісін бақылауға қатысты жазбалар;
7) өндірістің әртүрлі сатыларындағы өнімнің нәтижесі;
8) технологиялық нұсқаулықтардан кез келген ауытқуға қол қойылған рұқсатымен айрықша мәселелер туралы толық мәліметтер;
9) технологиялық үдеріске жауапты тұлғаның күнін көрсетумен қол қоюы.
Егер валидацияланған үдеріске тұрақты мониторинг жасалып, бақыланып отырса, автоматты жасалған есептер сәйкестігі жөніндегі қысқа түйіндемемен және спецификациядан ауытқулар (шегіністер) туралы есептермен шектелуі мүмкін.

Серия қаптамасы бойынша жазбалар

4.21. Әр өндіріс сериясында немесе серия бөлімінде серия қаптамасына қатысты жазбалар сақталады. Олар қаптама жөніндегі нұсқаулықтардың сәйкесті бөлімдеріне негізделеді.
Серия қаптамасына қатысты жазбаларда келесі деректер қамтылады:
1) дәрілік препараттың атауы және серия нөмірі;
2) қаптамаға қатысты операциялар жасалған күн (күндер) және уақыт;

3) әрбір негізгі технологиялық операция операторының (-ларының) және, қажет болса, осы операциялардың әрқайсысын тексерген тұлғаның тегі (тектері) (аты-жөндері);
4) өндіріс үдерісін бақылау нәтижелері қамтылатын қаптама нұсқаулықтарына дәлдігі мен сәйкестігін тексеру жазбалары;
5) пайдаланылған құрылғыға және қаптама желілеріне сілтемелерді қоса, жасалған қаптау операциялары туралы толық мәліметтер;
6) тиісті жеріне серия нөмірі, жарамдылық мерзімі және басқа да қосымша таңбалау деректері түсірілген үлгілерде қоса, пайдаланылған баспалы қаптама материалының үлгілері;
7) қаптама нұсқаулықтарынан кез келген ауытқуға қол қойылған рұқсатымен айрықша мәселелер немесе әдеттен тыс оқиғалар туралы толық мәліметтер;
8) сәйкесті теңгерім құрастыруға арналған барлық баспалы қаптама материалдарының және берілген, пайдаланылған, жойылған немесе қоймаға қайтарылған буып-түйілмеген өнімнің саны және нөміріне немесе атауына сілтеме, сондай-ақ дайын өнімнің саны. Қаптау үдерісіндегі сенімді электрондық бақылау осындай ақпараттың енгізілмеуіне негіз болып табылады.
9) қаптау үдерісіне жауапты тұлғаның күнін көрсетіп қойған қолы.

Қабылдау

4.22. Бастапқы материалдардың әр түрінің (соның ішінде буып-түйілмеген, аралық немесе дайын өнімнің), сондай-ақ бастапқы, екінші және баспалы қаптама материалдарының әр жеткізілімін қабылдап алуға жазбаша рәсімдер мен растау жазбалары қолданылады.
4.23. Қабылдап алу жазбаларында мыналар қамтылады:
1) жүкқұжаттағы және ыдыстағы материалдың атауы;
2) материалдың зауыт ішіндегі атауы және (немесе) коды (егер ол а) тармағы бойынша атауынан ерекшеленсе);
3) қабылдап алу күні;
4) жеткізушінің атауы және өндірушінің атауы;
5) өндіруші сериясының нөмірі немесе код нөмірі;
6) алынған материалдардың жалпы саны және қаптама бірліктерінің саны;
7) қабылдап алудан кейін берілген серия нөмірі;
8) кез келген елеулі ескертулер.
4.24. Бастапқы, қаптама және, егер қажет болса, басқа материалдарды зауытішілік таңбалау, карантин және сақтау бойынша жазбаша рәсімдер қолданыста болады.

Сынамаларды іріктеу

4.25. Материал контаминациясына немесе оның сапасының кез келген нашарлауына жол бермеу үшін пайдаланылған әдістер мен құрал-жабдық, іріктелетін мөлшерлері және қадағалауға жататын кез келген сақтандыру шаралары жөнінде мәліметтері бар сынамаларды іріктеуге қатысты жазбаша рәсімдер қолданыста болады.

Сынақтар жүргізу

4.26. Пайдаланылған әдістер мен құрал-жабдық көрсетілетін өндірістің әртүрлі сатыларында материалдар мен өнімдер үлгілерін сынаудың жазбаша әдістемелері қолданыста болады. Өткізілген сынақтар құжат жүзінде ресімделеді.

Басқалар

4.27. Материалдар мен өнімдердің шығарылу тәртібін және ауытқуларын, атап айтқанда, дайын өнім шығарылымына Өкілетті тұлға (-лар) берген рұқсаттың берілуін айқындайтын жазбаша рәсімдер қолданыста болады. Барлық жазбалар Өкілетті тұлғаның қарауында болады. Қатер шегіндегі деректерге қатысты арнаулы бақылаулар мен кез келген өзгерістерді ақпарлау жүйесі енгізілген.
4.28. Өнімнің әр сериясы таратылғанда, осы серияны қайтарып алу қажет болған жағдайда жеңілдету мақсатындағы жазбалар жүргізіліп, сақталады.
4.29. Төмендегілерге байланысты, тиісті жерлерінде, жазбаша мазмұндалған саясаттар, қағидаттар, рәсімдер, жоспарлар, хаттамалар, есептер және оларға қатысты қабылданған әрекеттер немесе жасалған қорытындылардың жазбалары қолданыста болады:
үдерістерді, құрылғылар мен жүйелерді валидациялау және мамандандыру;
құрылғыны құрастыру және калибрлеу;
технологияларды ауыстыру;

	техникалық қызметпен қамту, тазалау және зарарсыздандыру; қызметкерлер, қол қою үлгілері бар тұлғалар тізімдерін қоса, оларды GMP Стандартына, техникалық мәселелерге, киім ауыстыруға және гигиеналық талаптарға оқыту, сондай-ақ оқыту тиімділігін тексеру; өндіріс ортасына мониторинг өткізу; зиянкестердің пайда болуы мен таралуына бақылау орнатуға бағытталған іс-шаралар; шағымдар; өнімді қайтарып алулар; өнімді қайтарулар; өзгерістерді бақылау; ауытқулар мен сәйкессіздіктерді тексеру; GMP Стандартының талаптарына (сәйкестікке) жүргізілетін ішкі сапа аудиті; қажет болса, жазбаларды қорытындылау (мысалы, өнімнің сапасына шолу); жеткізушілерге аудит жүргізу. 4.30. Өндірістік және бақылау-талдамалық құрылғының негізгі бірліктерін пайдалану жөніндегі нақты нұсқаулықтар қолданыста болады. 4.31. Ең маңызды немесе қатер шегіндегі технологиялық және бақылау-талдамалық құрылғылар үшін, сондай-ақ өнім өндірілген орынжайларға арналған тіркеу журналдарын жүргізу қажет. Бұл журналдарда осы орынжайларды, құрылғылар мен әдістерді кез келген пайдалану, калибрлеу жүргізу, техникалық қызметпен қамту, тазалау немесе жөндеу, осы жұмыстарды орындаған тұлғалардың және күнінің көрсетілуімен хронологиялық тәртіпте тіркеледі. 4.32. Сапаны басқару жүйесінің аясында құжаттар есебі жүргізіледі.
5	**Өндіріс**
	Қағидаты Технологиялық операциялар нақты белгіленген рәсімдер бойынша атқарылады, талап деңгейінде өнім алу үшін осы Стандартқа жауап береді және өндіріске берілген лицензияға және тіркеу дерекнамасына сәйкес болады.
	Жалпы талаптар 5.1. Өндіріс үдерісін білікті қызметкер атқарады және бақылайды. 5.2. Материалдармен және өніммен жасалатын қабылдап алу және карантин, сынамаларды іріктеу, сақтау, таңбалау, өндіріске тапсыру, технологиялық үдеріс, қаптау және тарату сияқты әрекеттердің бәрі жазбаша СОР немесе нұсқаулықтарға сай атқарылады, құжат жүзінде ресімделеді. 5.3. Жеткізілімнің тапсырысқа сәйкестігін кепілдеу үшін келіп түскен материалдар түгел тексеріледі. Қажетті ақпараттың көрсетілуімен ыдыс тазаланады (қажет болса) және таңбаланады. 5.4. Ыдыс пен қаптаманың бүліну деректері және материалдар сапасына жайсыз ықпал етуі мүмкін кез келген басқа кінәраттар тексеріледі, құжат жүзінде ресімделеді, ал олар жөніндегі ақпарат сапаны бақылау бөлімшесіне жолданады. 5.5. Келіп түскен материалдар мен өндірілген дайын өнім бөлек сақтау қағидасы бойынша немесе ұйымдастыру шаралары ретінде қолданылатын карантинге шұғыл салынады, ал онда пайдалануға немесе таратуға рұқсат алынғанша болады. 5.6. Сатып алынған аралық және буып-түйілмеген өнімді қабылдап алу бастапқы материалдар үшін қолданылатын Стандартқа сәйкес жүргізіледі. 5.7. Барлық материалдар мен өнімдер өндіруші жолға қойған, белгілі бір тәртіптегі, сериялары бойынша бөлу мен қоймадағы қорларды пайдаланудың белгіленген кезектілігін қамтамасыз ететін тиісті жағдайларда сақталады. 5.8. Рұқсатты шектерінде айырмашылық жоқ екеніне көз жеткізу үшін нәтижелер мен материалдық теңгерімге тексеру жүргізіледі. 5.9. Шатастыру немесе айқаспалы контаминация қаупі болмайтын жағдайларды қоспағанда, бір ғана сол орынжайда әртүрлі өнімдермен бір мезгілдегі немесе бірізді операцияларды өткізуге жол беріл мейді. 5.10. Өнім және материалдар өндірістің барлық сатыларында микробтық және басқа контаминациядан қорғалады. 5.11. Құрғақ материалдармен және өніммен жұмыс істегенде шаң-тозаңның түзілуі мен таралуын болдырмау үшін айрықша сақтандыру шараларын қабылдау қажет. Бұл белсенділігі жоғары және

сенсибилизациялаушы заттармен жұмыс істегенде ерекше маңызды.
5.12. Бүкіл өндіріс үдерісінің уақыты ішінде барлық пайдаланылған материалдар, буып-түйілмеген өнімге арналған ыдыс, құрылғылардың негізгі бірліктері, қажет болса, орынжайлар заттаңбалармен немесе басқа да тәсілмен таңбаланып, өндірілген өнім немесе өңделетін материалдар, сондай-ақ олардың дозалануы (тиісті жерінде) және серия нөмірі көрсетіледі. Қолайлы болатын тұстардағы ондай таңбалау кезінде технологиялық үдеріс сатысы көрсетіледі.
5.13. Контейнерлерге, құрылғыға немесе орынжайларға бекітілген заттаңбалар айқын, түсінікті, кәсіпорын бекіткен нысанда болады. Заттаңбалардағы ақпаратқа қосымша ретінде статусын көрсету үшін (мысалы: карантинде, қабылданған, қабылданбаған, таза және т.б.) түс түрін пайдаланудың көп пайдасы бар.
5.14. Бір аймақтан екіншісіне өнімді тасымалдағанда қолданылатын құбырлар мен құрылғының басқа бөліктерін жалғастырудың дұрыстығы бақыланады.
5.15. Нұсқаулықтардан кез келген ауытқуларға немесе рәсімдерге жол берілмейді. Егер олардан ауытқу орын алса, оны тиісті өкілеті бар тұлға, қажет болса, сапаны бақылау бөлімшесінің қатысуымен жазбаша бекітеді.
5.16. Өндіріс орынжайларына оларға кіру құқығы бар қызметкер ғана жіберіледі.

Өндіріс кезінде айқаспалы контаминацияға жол бермеу

5.17. Дәрілік емес мақсаттағы өнімді өндіру дәрілік заттар өндірісіне арналған орынжайлар мен құрылғыларда жүзеге асырылады, бірақ, егер бұл негізді болса, егер осы Стандарттың 3 тарауында берілген шараларға сәйкес дәрілік заттардың айқаспалы контаминациясын болдырмау шаралары қабылданған жағдайда рұқсат етуге болады. Дәрілік заттарды өндіруге және (немесе) сақтауға пайдаланылатын орынжайларда пестицидтер (олар дәрілік заттар өндірісіне пайдаланылатын жағдайлардан басқа) мен гербицидтер сияқты техникалық уларды өндіруге және (немесе) сақтауға болмайды.
5.18. Бастапқы материалдар немесе өнімнің басқа бастапқы материалдармен немесе өніммен контаминациялануын болдырмау керек. Осындай өңдеу үдерісіндегі белсенді заттардан, басқа бастапқы материалдар мен өнімдерден, құрал-жабдықтағы қалдықтардан және операторлардың киімдерінен шаң-тозаң, бу, аэрозоль, генетикалық материал немесе организмдердің бақылаусыз таралуы нәтижесінде туындайтын кездейсоқ айқаспалы контаминация қаупі бағаланады. Қауіп дәрежесі контаминацияланған материал мен контаминацияланған өнімнің шығу тегіне байланысты. Инъекцияға арналған, сондай-ақ ұзақ уақыт бойы қабылданатын дәрілік заттар контаминациясы ең қауіпті болып табылады.
Дегенмен де кез келген өнімнің контаминациясы контаминация сипаты мен дәрежесіне қарай емделушілердің қауіпсіздігіне қатер төндіреді.
5.19. Айқаспалы контаминацияны, бәрінен бұрын, осы Стандарттың 3 тарауында баяндалғандай орынжайлар мен құрылғыларды дұрыс жобалау есебінен болдырмау қажет. Бұл үдерістің сәйкесті дизайнымен және айқаспалы контаминация қаупін бақылауға арналған кез келген тиісті техникалық немесе ұйымдастыру шараларының, соның ішінде тазалаудың тиімді және жаңартылған үдерістерінің енгізілуімен бекітіледі.
5.20. Өндірілген өнімнің айқаспалы контаминациясын бағалауға және бақылауға белсенділігін бағалау мен токсикологиялық баға қамтылатын сапа үшін қауіптерді басқару үдерісі пайдаланылады. Сонымен қатар, өндірілген өнімнің бағасына қарай белгіленген сәйкесті шектерге қатысты дизайн (жоба) және орынжайлар мен құрылғыларды пайдалану, қызметкерлер легі мен материалдар ағыны, микробиологиялық бақылау, белсенді заттардың физикалық-химиялық сипаттамалары, үдерістердің сипаттамалары, тазалау үдерістерінің мүмкіндіктері және талдамалық мүмкіндіктер сияқты факторларға көңіл бөлу керек. Сапа үшін қауіптерді басқару үдерісінің нәтижесі нақты бір дәрілік зат немесе дәрілік заттар тобына орынжай мен құрылғыны бөліп беру қажеттілігі мен деңгейін айқындауға негіз болуы тиіс. Бөліп беру деңгейі өніммен байланыста болатын арнайы бөлінген бөліктерден бүкіл өндіріс бөлінісіне дейін құбылады. Өндіріс қызметін бұл ақталымды болатын көп нысаналы учаскедегі бөліп берілген автономды өндіріс аймақтарында шоғырландыру қолайлы болады.
5.21. Сапа үшін қауіптерді басқару үдерісінің нәтижелері айқаспалы контаминация қауіптерін бақылауға қажетті техникалық және ұйымдастыру шараларының деңгейін айқындауға негіз болады.
Техникалық іс-шаралар:
1) бөліп берілген өндіріс (орынжайлар және құрылғы);

2) бөлек технологиялық құрылғы және ауаны желдету мен кондиционерлеудің жекелеген жүйелері (HVAC) бар автономды өндіріс алаңдары. Белгілі бір қосалқы жүйелерді басқа аймақтарда пайдаланылатындарынан оқшаулаған да дұрыс болады;
3) өңдеу, пайдалану, техникалық қызмет көрсету және тазалау үдерісінде айқаспалы контаминация мүмкіндігін жоққа шығаруға ықпал ететін өндіріс үдерісінің, орынжайлар мен құрылғылардың дизайны ;
4) құрылғылар арасында материал/өнімді өңдеуге арналған "жабық жүйелерді" пайдалану;
5) физикалық бөгеу жүйелерін, соның ішінде шоғырландыру шаралары ретінде изоляторлар пайдалану;
6) ластану көзіне жақын шаң-тозаңды бақылаумен, мысалы жергілікті тартқыш құрылғылар арқылы жою;
7) технологиялық құрылғының бөлінуі өніммен байланысқа түсетін бөлшектер бөлінісі немесе тазалау бәрінен қиын болатын (мысалы, сүзгіштер) жекелеген бөлшектер бөлінісі, қызмет көрсету құралдарының бөлінуі;
8) бір реттік технологияларды пайдалану;
9) тазалауды жеңілдету есебімен жобаланған құрылғыны пайдалану;
10) белгілі бір аймақ шектерінде ауада өте көп болатын контаминантты шоғырландыруға әуе шлюздері мен қысым каскадтарын пайдалану;
11) тазартылмаған немесе жеткіліксіз тазартылған ауаны кері айналдырудан немесе қайта пайдаланудан болатын ластану қаупін әбден азайту;
12) нәтижелілігі валидацияланған жергілікті автоматты тазалау жүйесін пайдалану;
13) жалпы тазалау аймақтары үшін құрылғыларды жуу, кептіру және сақтау аймақтарын бөлу.
Ұйымдастыру шаралары:
1) нәтижелілігі валидацияланған сатылы тазалаумен науқандар (уақытқа қарай бөлінетін бөліп беру) негізінде бүкіл өндірістің немесе автономды өндіріс алаңдарының бөлінуі;
2) айқаспалы контаминациялану қаупі жоғары өнімдер өңделетін аймақтардың ішінде арнайы қорғағыш киімді сақтау;
3) сапа үшін қауіптерді басқаруға негізделген тәсіл тиімділігін растау пайдасына жоғары қауіп төндіретін өнімдерді анықтау құралы ретінде әрбір өнім науқанынан соң тазалау верификациясы;
4) контаминация қаупіне қарай, жүзінді бөлшектермен контаминациялануға немесе механикалық ауыстыру жолымен контаминациялануға қарсы шаралар тиімділігін көрініс тегу үшін өніммен байланысқа түспейтін беткейлерді тазалау верификациясы және өндіріс аймағындағы және (немесе) іргелес аймақтардағы ауа мониторингі;
5) қалдықтармен, ластанған жуынды сулармен және кірлеген киіммен жұмыс істеу кезіндегі арнайы шаралар;
6) төгіп алу және шашып алу, қақтығыстар немесе рәсімдерден ауытқуларды тіркеу;
7) тазалау үдерістері өз алдына айқаспалы контаминация қаупін төндірмейтіндей сипатта орынжайлар мен құрылғыларға арналған тазалау үдерістерін әзірлеу;
8) тазалаудың бекітілген рәсімдерге сәйкес орындалуын қамтамасыз ету үшін тазалау үдерісіндегі жазбаларға арналған толық нысандарды әзірлеу және құрылғылар мен өндірістік аймақтарды тазалау статусындағы заттаңбаларды пайдалану;
9) науқандар қағидасы бойынша жалпы тазалау аймақтарын пайдалану;
10) оқыту тиімділігін қамтамасыз ету үшін қызметкерлердің мінез-құлқын және рәсімдік бақылаудың тиісті іс-шараларға сәйкестігін қадағалау.
5.22. Айқаспалы контаминацияны болдырмау іс-шаралары және олардың тиімділігі белгіленген рәсімдерге сәйкес тексеріледі.

Валидация

5.23. Валидация бойынша іс-шаралар осы Стандартмен нығайтылады, олар СОР сәйкес өткізіледі. Нәтижелері мен қорытындылары құжат жүзінде ресімделеді.
5.24. Жаңа өндірістік рецептураны немесе жаңа өндіру әдісін енгізгенде олардың сериялық өндіріске жарамдылығын дәлелдеу қажет. Қарастырылған материалдар мен құрылғылар пайдаланылғанда осы үдерістің сапасы талап деңгейіндегі өнімді тұрақты өндіруге мүмкіндік береді.
5.25. Өндіріс үдерісінің елеулі өзгерістері, өнім сапасына және (немесе) үдерісті жаңартуға ықпал ететін құрылғының немесе бастапқы және қаптама материалдардың кез келген өзгерісін қоса, валидациядан өтеді.

5.26. Үдерістер мен рәсімдер олардың белгілі бір мақсаттарға жетуге жарамды болып қалатынын кепілдеу үшін жүйелі кері валидациядан (қайта валидациялау) өткізіледі.

Бастапқы материалдар

5.27. Фармацевтикалық сапа жүйесі аясында бастапқы материалдарды сатып алумен және қабылдап алумен қатар, жеткізушілер статусын таңдау, мамандандыру, бекіту және сақтау құжатталады. Бақылау деңгейі дәрілік ортадағы олардың шығу тегі, өндіріс үдерісі, жеткізілімдер тізбегінің күрделілігі және материалдың түпкілікті тағайындалуы ескерілетін нақты материалдармен байланысты қауіптерге пропорционал. Әрбір бекітілген жеткізуші немесе материал үшін растау куәліктері қолданыста болады. Осы қызметке тартылған маманның жеткізушілер, жеткізілім мақсаттары және олармен байланысты қауіптер туралы өзекті мазмұндағы білімдері болады. Бастапқы материалдар, мүмкіндігінше, тікелей өзінің өндірушісінен сатып алынады.

5.28. Дәрілік препараттың өндірушісі белгілеген бастапқы материалдар сапасына қойылатын талаптар талқыланады және жеткізушілермен келісіледі. Өндірістің, сынақтар мен бақылаудың сәйкесті аспектілері, соның ішінде өңдеуге, таңбалауға, қаптауға және таратуға қойылатын талаптар, шағымдарды, қайтарып алуды және қолданудан алып тастауды қарастыру рәсімдері сапа жөніндегі ресми келісімдерде немесе келісімдерде бекітіледі.

5.29. Белсенді фармацевтикалық субстанциялар мен қосалқы заттарды жеткізушілер статусын бекіту және сақтау үшін мыналар қажет болады:

Белсенді фармацевтикалық субстанциялар:

жеткізілімдер тізбегіне қадағалау орнатылады. Жеткізілім тізбегімен байланысты қауіптер (белсенді фармацевтикалық субстанцияға арналған бастапқы материалдардан дайын дәрілік препаратқа дейін) нысанды бағалаудан және жүйелі тексеруден өткізіледі. Фармацевтикалық субстанция сапасына қатысты қауіп дәрежесін төмендететін сәйкесті шаралар бар. Дәрілік зат өндірушісі немесе импорттаушысы әр жеткізілім тізбегінің жазбаларын қолданады және сақтайды.

GMP және тиісті дистрибьюторлық практика талаптарына сәйкестігін растау мақсатында фармацевтикалық субстанциялар өндірушілері мен дистрибьюторларының аудиттері өткізілген. Дәрілік препарат өндірісіне берілген лицензияның ұстаушысы осындай талаптардың қадағалануын өз бетінше немесе өзінің атынан келісім-шарт бойынша әрекет ететін тұлға арқылы тексереді. GMP қадағалануын толық және түсінікті бағалауды қамтамасыз ету үшін аудиттерде аудиттің сәйкесті ұзақтығы мен саласы болады, өндіріс алаңында пайдаланылатын басқа материалдардан зор айқаспалы контаминация көздеріне көңіл бөлінеді. Есепте жасалған нәрсенің бәрі толық көрсетіледі және аудит нәтижесінде анықталған кемшіліктер нақты айқындалған. Қажетті түзету және сақтандыру әрекеттері түгел атқарылады.

Сатылы аудиттер стандарттарды қадағалау мен бекітілген жеткізілімдер тізбегінің әріқарай пайдаланылуын қамтамасыз ету үшін қауіптерді талдау негізінде белгіленген мерзімділікпен жүргізіледі.

Қосымша заттар:

қосымша заттар мен қосымша заттарды жеткізушілері сапа үшін қауіптерді бағалаудың жолға қойылған жүйесінің нәтижелері негізінде бақыланады.

5.30. Бастапқы материалдардың әр жеткізілімінде ыдыс қаптамасының бүтіндігі, соның ішінде пломбылар бүтіндігі, сондай-ақ жүкқұжатта көрсетілген мәліметтердің жеткізуші заттаңбаларына және дәрілік препараттың өндірушісі мақұлдаған, өндіруші мен жеткізуші бекіткен ақпаратқа сәйкестігі тұрғысынан тексеріледі. Қабылдап алу тексерулері құжатталады.

5.31. Егер материалдың бір жеткізілімі әртүрлі сериялардан тұрса, әр серия сынамаларды іріктеуге қатысты сынақтардың бөлек өткізілуі болып және пайдалануға рұқсат беру ретінде қарастырылады.

5.32. Қойма аймағында болатын бастапқы материалдар тиісті үлгіде таңбаланған. Заттаңбаларында мынадай ақпарат болады:

өнімге атау және, қажет болса, зауытішілік код берілуі;

алу кезінде берілген серия нөмірі;

тиісті жеріндегі құрамының статусы (мысалы: карантинде, сынақта, рұқсат етілген, қабылданбаған);

одан кейін тиісті жерінде қайта бақылау талап етілетін жарамдылық мерзімі немесе күні.

Егер сақтау кезінде осы Стандарттың 12 қосымшасына сай компьютермен жабдықталған жүйелер пайдалданылса, жоғарыда көрсетілген ақпараттың заттаңбада оқылатын түрде болуы міндетті емес.

5.33. Бастапқы материалдардың әр ыдысының ішіндегісінің түпнұсқалығына кепілдік беретін тиісті рәсімдер немесе шаралар бар. Сынамалар ыдыстан алынады.
5.34. Сапаны бақылау бөлімшесі рұқсат еткен және жарамдылық мерзімі өтпеген бастапқы және қаптама материалдары пайдаланылады.
5.35. Дайын өнімнің өндірушілері тіркеу дерекнамасында көрсетілген бастапқы материалдар сынақтарының бәріне жауапты болады. Дайын өнімнің өндірушілері бастапқы материалдардың бекітілген өндірушісінің сынақ нәтижелерін ішінара немесе толық пайдаланады, бірақ, осы Стандарттың 13 қосымшасына сәйкес бастапқы және қаптама материалдар сынамаларын іріктеуге сай, ең болмаса, әр серияның түпнұсқалығына сынақ өткізеді. Бастапқы шикізаттың түпнұсқалығына өткізілетін сынақтар тиісті тіркеу дерекнамасының әдістері мен спецификацияларына сәйкес орындалады.
5.36. Сынақтарды бейтарап ұйымның орындауына берілуін негіздеу құжат жүзінде ресімделеді. Мынадай талаптар қадағаланады:
1) бастапқы материалдардың сапалық сипаттамаларын қадағалау және сынақ нәтижелерінің қойылған материалдарға бұрынғыша қолданылуын қамтамасыз ету мақсатында бастапқы материалдардың таралуын (тасымалдау, көтерме саудада тарату, сақтау және жеткізу) бақылауға ерекше көңіл бөлінеді;
2) дәрілік препараттың өндірушісі қауіптер есебімен белгіленген мерзімділікпен бастапқы материалдардың (соның ішінде сынамаларды іріктеудің) сынақтарын өткізетін аудиттер (өз бетінше де, алаңның (-дардың) үшінші тұлғалары арқылы да) өткізуі тиіс. Бұл тиісті өндірістік практика, спецификациялар және тіркеу дерекнамасында сипатталған сынақтар әдістерінің талаптарына сәйкестігін кепілдеу үшін қажет;
3) бастапқы материалдардың өндірушісі/жеткізушісі ұсынған талдау сертификатына тиісті біліктілігі мен тәжірибесі бар тағайындалған тұлға қол қоюы тиіс. Қол қою, егер тек ондай куәлік бөлек ұсынылмаса ғана, әр серияның бастапқы материалдардың келісілген спецификацияларына сәйкес болуының тексерілгеніне кепілдік береді;
4) ішкі сынақтардың қысқартылуына дейін дәрілік препараттың өндірушісінде, бұрын алынған сериялардың бағасы мен олардың сәйкестік тарихын қоса, бастапқы материалдардың өндірушісімен тиісті жұмыс тәжірибесі (жеткізуші арқылы жұмыс тәжірибесін қоса) болу керек. Өндіріс немесе сынақтар үдерістерінде кез келген елеулі өзгерістерді қарастыру керек;
5) дәрілік препарат өндірушісі (өз бетінше немесе жеке бекітілген келісім-шарт зертханасын пайдаланып) қауіптер есебімен белгіленген жүйелілікпен толық бақылау жүргізіп, бастапқы материалдардың жеткізушісі немесе өндірушісінің талдау сертификатымен соңғысының сенімділігін тексеру мақсатында сынақтарды салыстырады. Егер бұл сынақтарда кез келген алшақтықтар анықталса, тексеру жүргізіледі және тиісті шаралар қабылданады. Бастапқы материалдардың жеткізушісі немесе өндірушісінің талдау сертификаттары бұл шаралар аяқталғанша қабылданбайды.
5.37. Керек болатын бастапқы материалдардың дәл өлшенгенін немесе таза және тиісті үлгіде таңбаланған ыдысқа өлшеп алынғанын кепілдеу үшін, бастапқы материалдарды құжат жүзінде ресімделген рәсімге сәйкес арнайы тағайындалған тұлғалар ғана бере алады.
5.38. Әрбір берілген материал, оның салмағы немесе көлемі нәтижелерінің жазбасымен бірге тәуелсіз тексеруден өткізіледі.
5.39. Әр серияға берілген бастапқы материалдар бір орында сақталады және айқын таңбаланады.

Технологиялық операциялар: аралық және буып-түйілмеген өнім

5.40. Кез келген технологиялық операция басталар алдында жұмыс аймағының және құрылғының кез келген бастапқы материалдардан, өнімнен, өнім қалдықтарынан немесе жоспарланған операцияға қатысы жоқ құжаттамадан тазаланғанына және босатылғанына кепілдік беретін шаралар қабылданады.
5.41. Аралық және буып-түйілмеген өнім талапқа сай жағдайларда сақталады.
5.42. Қатер шегіндегі үдерістер осы Стандарттың 152-155 тармақтарына сәйкес валидациядан өтеді.
5.43. Өндіріс және өндірістік ортаны бақылау үдерісінде қажетті бақылау түгел өткізіледі және құжат жүзінде ресімделеді.
5.44. Өнімнің күтілген нәтижесінен кез келген елеулі ауытқу тексеріледі және құжат жүзінде ресімделеді.

Қаптама материалдары

5.45. Бастапқы және баспалы қаптама материалдарын сатып алуға және бақылауға, сондай-ақ олармен

жұмыс істеуге бастапқы материалдарға бөлінгендей назар аударылады.
5.46. Баспа материалдарына ерекше көңіл бөлінеді, олар бөгде тұлғалардың кіруіне рұқсат етілмейтін қауіпсіз жағдайларда сақталады. Қиылған заттаңбалар және басқа да бөлшектелген баспа материалдары шатастырылуына жол берілмейтін жабық ыдыста бөлек тасымалданады. Қаптама материалдарын пайдалану рұқсатын құжатталған рәсімдерге сәйкес арнайы тағайындалған тұлғалар ғана береді.
5.47. Бастапқы немесе баспалы қаптама материалдарының әр жеткізіліміне немесе сериясына сәйкестендіру нөмірі немесе сәйкестендіру белгісі беріледі.
5.48. Мерзімі өткен немесе пайдалануға жарамсыз баспалы немесе бастапқы қаптама материалдары құжатты ресімделіп жойылады.

Қаптамаға қатысты операциялар

5.49. Қаптамаға қатысты операциялар жоспары құрастырылғанда айқаспалы контаминация, шатастыру немесе алмастыру қаупін жоққа тән азайтуға ерекше көңіл бөлінеді. Әр алуан түрдегі өнім физикалық бөліп қою керек болатын жағдайларды қоспағанда бір-біріне өте жақын қапталмайды.
5.50. Қаптамаға қатысты операцияларды бастар алдында жұмыс аймағының, қаптау желілерінің, баспа мәшинелерінің және басқа жабдықтың таза болуына және, егер олар жоспарланған операцияға керек болмаса, бұрын пайдаланылған кез келген дәрілік препараттар, материалдар немесе құжаттардың болмауына кепілдік беретін шаралар қабылданады.
5.51. Қапталған өнімнің атауы мен серия нөмірі әр қапталатын жерде немесе желіде көрсетіледі.
5.52. Қаптама учаскесіне өнім және қаптау материалдары келіп түскенде олардың саны, сәйкестілігі және қаптама нұсқаулықтарына сай болуы тексеріледі.
5.53. Бастапқы қаптама материалдары толтыру операциясының басталуына дейін тазартылған. Әйнек сыныктары және металл бөлшектер сияқты кез келген контаминацияны болдырмауға және жоюға көңіл бөлінеді.
5.54. Таңбалау буып-түюден және тығындаудан кейін мүмкіндігінше тезірек атқарылады. Егер олай болмаса, шатастыру немесе қате таңбалаудың орын алмауын кепілдейтін қажетті шаралар қабылданады.
5.55. Бөлек технологиялық операция ретінде, немесе қаптау үдерісінде жүзеге асырылатын кез келген баспа операциясының (мысалы, серия нөмірлерін, жарамдылық мерзімін түсіру) орындалу дұрыстығы мұқият бақыланады және құжат жүзінде ресімделеді. Жүйелі қайта тексеріліп отыратын қолмен таңбалауға ерекше көңіл бөлінеді.
5.56. Қиылған заттаңбалар пайдаланылғанда және қаптама желісінен тыс мөртаспа түсірілгенде айрықша сақтандыру шаралары қадағаланады. Баспа материалдары шатасып кетпес үшін қиылған заттаңбалардың орнына орамдалған заттаңбаларды пайдаланған дұрыс.
5.57. Код есептелетін барлық электрондық құрылғылардың, заттаңба есептегіштерінің және ұқсас құрылғылардың дұрыс жұмыс істеуін кепілдейтін тексерулер жүргізіледі.
5.58. Баспа арқылы немесе бедерлеу әдісімен түсірілген қаптама материалдарының таңбалануы айқын және түстің оңуына немесе жуылуға төзімді.
5.59. Желідегі өнімдерді қаптау үдерістерінің бақылауында мыналар тексеріледі:
1) қаптамалардың жалпы сыртқы түрі;
2) қаптамалар жиынтықталымы;
3) тиісті өнім түрлерін және қаптама материалдарын пайдалану;
4) кез келген таңбаның дұрыс түсіндірілуі;
5) желідегі бақылау құрылғыларының дұрыс жұмыс істеуі.
Қаптау желісінен алынған үлгілер желіге қайта оралмайды.
5.60. Егер өнімді қаптау кезінде болжанбаған жағдайлар туындаса, ол арнаулы тексеруден, тергеу жүргізуден кейін ғана және тиісті өкілеттігі бар тұлғаның рұқсатымен өндіріске қайтарылады. Көрсетілген әрекеттер тиісті СОР сәйкес жазылған тәртіпте сақталатын хаттама түрінде ресімделеді.
5.61. Буып-түйілмеген өнімнің, баспалы қаптама материалының саны мен дайын өнімнің өндірілген бірліктер санының арасында теңгерім құрастырғанда анықталған елеулі немесе әдеттен тыс алшақтық болса, тергеу жүргізіледі және шығарылымға рұқсат берілгенше осы алшақтық себебі айқындалады.
5.62. Қаптау операциялары аяқталған соң сериясының нөмірі түсірілген қалған қаптама материалдары кейіннен құжатты ресімделіп жойылады. Таңбаланбаған қаптама материалдарын қоймаға қайтару құжатталған рәсімге сәйкес жүргізіледі.

Дайын өнім

5.63. Шығарылымға рұқсат берілгенше дайын өнім өндіруші белгілеген жағдайларда карантинде болады.

5.64. Шығарылымға рұқсат алынатын сәтке дейін осы Стандарттың 6 тарауында берілген тәртіпте дайын өнімге бағалау және құжаттау жүргізіледі.

5.65. Шығарылымға рұқсат берілген соң дайын өнім өндіруші жолға қойған жағдайларда қорларды таратуға жарамды күйде сақталады.

Қабылданбаған, қайта пайдаланылған және қайтарылған материалдар мен өнімдер

5.66. Қабылданбаған материалдар және өнімнің анық таңбасы болады және кіру шектелген аймақтарда бөлек сақталады. Олар жеткізушіге қайтаруға, қайта өңдеуге (егер бұл мүмкін болса) немесе жоюға жатқызылады. Кез келген орындалған рәсімдер құжат жүзінде ресімделеді және оларды тиісті өкілеттіктері бар тұлғалар бекітеді.

5.67. Дайын өнім сапасы нашарлауының болмау және спецификация талаптарының түгел орындалу шартымен айрықша жағдайларда қабылданбаған өнімді қайта өңдеуге болады. Қайта өңдеу бекітілген рәсімге сәйкес кейіннен құжатты ресімделетін болжамды қаупін бағалаудан соң атқарылады.

5.68. Тиісті сападағы бүкіл сериясын немесе бұрын өндірілген сериясының бөліктерін қайта пайдалануға өндірістің белгілі бір сатысындағы өнімнің сол сериясымен біріктіру арқылы ертерек рұқсат етіледі. Осылай енгізу, жарамдылық мерзіміне кез келген болжамды ықпалын қоса, туындайтын қауіптерді ескеріп, құжатталған рәсімге сәйкес атқарылады. Қайта пайдалану қызметі құжат жүзінде ресімделеді.

5.69. Қайта өңдеуден өткен кез келген дайын өнімді немесе қайта пайдаланылған өнім қосылған өнімді қосымша бақылау қажеттілігін сапаны бақылау бөлімшесі айқындайды.

5.70. Оның сапасының қанағаттанарлық сапасы күдік тудырмайтын жағдайларды қоспағанда, өндіруші тарапынан бақылау орнатылмайтын нарықтан қайтарылған өнім жойылады. Қайта тарату, қайта таңбалау немесе қайта пайдалану шешімі жазбаша рәсімге сәйкес сапаны бақылау бөлімшесінде жүргізілген сыни бағалаудан кейін ғана қабылданады. Бұл орайда өнімнің сипатын, оның алдыңғы тарихы мен жағдайын, арнайы сақтау шарттарының қадағалануын және шығарылу күнінен бастап өткен уақытты есепке алу қажет. Өнім сапасына қатысты кез келген күдіктер туындағанда оны қайта пайдалануға немесе қайтадан шығаруға жол берілмейді, бірақ белсенді ингредиенттерін регенерациялау мақсатында оны химиялық қайта өңдеуге болады. Орындалатын әрекеттердің бәрі құжат жүзінде ресімделеді.

Өндірістік қиындықтармен байланысты өнімдердің жетіспеуі

5.71. Өндіруші жеткізілімнің әдеттен тыс шектелуіне әкелуі мүмкін өндірістік операциялардағы кез келген қиындықтар туралы тіркеу куәлігінің ұстаушысына хабарлайды. Мұндай хабарлама тиісті компетентті органдардың мекенжайына жолданатын тіркеу куәлігінің ұстаушысы тарапынан жеткізілімді шектеу жөніндегі хабарламаларды жеңілдету үшін уақытында жіберіледі. Ондай хабарлама тіркеу куәлігін ұстаушының құқықтық міндеттемелеріне сай жіберіледі. Дәрілік препаратты тіркеу куәлігін ұстаушы сол дәрілік препараттың дәріханаларға немесе дәрілік препараттардың жеткізілуіне өкілеттенген тұлғаларға тиісінше және үздіксіз жеткізілуін қамтамасыз етеді. Тіркеу куәлігінің ұстаушысы өндіріс үдерістеріндегі дәрілік зат жеткізілімінің шектеулеріне әкелетін қиындықтар болған жағдайда уақытында хабарланады.

6. Сапаны бақылау

Қағидаты

Бұл тарау осы Стандарттың барлық тиісті тарауларымен үйлесімде қарастырылады. Сапаны бақылау сынамаларды іріктеу, спецификациялау және сынақтар өткізу рәсімдеріне де, қажетті сынақтардың өткізілуіне кепілдік берілетін және олардың сапасы қойылған талаптарға сай болып танылғанша бастапқы және қаптама материалдардың пайдалануға, ал өнімнің тарату мен жеткізуге рұқсат етілмеуін қамтамасыз ететін ұйымдастыру, құжаттау және шығару рәсімдеріне де таратылады. Сапаны бақылау зертханалық жұмыстармен шектелмейді, өнім сапасына қатысты барлық шешімдерді қабылдауға да қатысы болады. Сапаны бақылау бөлімшесінің қанағаттанарлық жұмыс істеуінің негізгі қағидасы оның өндіріске тәуелді еместігі болып табылады.

Жалпы талаптар

6.1. Өндіріс лицензиясының әр ұстаушысында басқа бөлімшелер мен бөлімдерге тәуелсіз сапаны бақылау бөлімшесі болады. Осы бөлімше басшысының сәйкесті біліктілігі мен тәжірибесі болады, оның құзырында бір немесе бірнеше бақылау зертханалары болады. Бөлімше сапаны бақылау шараларының тиімділігін және сәйкесті орындалуын қамтамасыз етуге жеткілікті ресурстармен қамтылады.
6.2. Сапаны бақылау бөлімшесі басшысының негізгі міндеттері осы Стандарттың 2 бөлімінің 2 тарауында берілген. Сапаны бақылау бөлімшесінің әзірлеу, валидациялау және сапаны бақылауға қатысты барлық рәсімдердің орындалуын қамтамасыз ету, тиісті жағдайларда материалдар мен өнім үлгілерінің бақылау және (немесе) мұрағаттық үлгілерін қадағалау, материалдары мен өнімі бар қаптамалардың дұрыс таңбалануын қамтамасыз ету, өнім тұрақтылығына мониторинг жасау, өнім сапасына қатысты шағымдарды тексеруге қатысу сияқты міндеттері болады. Осы операциялардың бәрі құжатталған рәсімдерге сәйкес орындалады және, қажет болса, оның нәтижелері құжат жүзінде ресімделеді.
6.3. Дайын өнімді бағалау өндіріс жағдайларын, өндіріс үдерісіндегі сынақтар нәтижелерін, өндірістік құжаттамаға шолуды (қаптау құжаттамасын қоса), дайын өнім спецификацияларына сәйкестікті және түпкілікті қаптаманы тексеруді қоса, өзіне қатысы бар факторлардың бәрін қамтиды.
6.4. Сапаны бақылау бөлімшесінің қызметкерлеріне сынамаларды іріктеуден және (қажет болса) тиісті тексеруден өткізу үшін өндіріс аймақтарына кіруге рұқсат етіледі.

Сапаны бақылаудың тиісті зертханалық практикасы

6.5. Бақылау зертханаларының орынжайлары мен құрал-жабдықтары осы Стандарттың 2 бөлімінің 3 тарауында берілген сапаны бақылау аймақтарына қойылатын жалпы және спецификалық талаптарға жауап береді.
Кездейсоқ айқаспалы контаминация мүмкіндігіне жол бермеу үшін зертхана құрылғысы дағдылы негіздегі қауіп дәрежесі жоғары аймақтар арасында жылжытылмайды. Атап айтқанда, микробиологиялық зертхана айқаспалы ластану қаупін азайта түсетіндей ұйымдастырылады.
6.6. Зертхана қызметкерлері, орынжайлары және құрал-жабдықтары өндірістік операциялардың сипаты мен көлеміне қарай белгіленген міндеттерге сәйкес келеді. Бірқатар жағдайларда осы Стандарттың 2 бөлімінің 7 тарауында қойылған талаптардың орындалу шартымен сыртқы зертханаларды пайдалану мүмкін болып табылады, ал бұл сапаны бақылауға қатысты жазбаларда атап көрсетіледі.

Құжаттама

6.7. Зертханалар құжаттамасы осы Стандарттың 4 тарауында мазмұндалған талаптарға сәйкес келеді. Осы құжаттаманың негізгі бөлігі сапаны бақылауға қатысты. Сапаны бақылау бөлімшесінде мынадай құжаттама болады:
1) спецификациялар;
2) сынамаларды іріктеу, сынақтар өткізу, жазбалар (соның ішінде талдамалық жұмыс парақтары және (немесе) зертханалық журналдар), тіркеу және тексеру сипатталатын рәсімдер;
3) өлшеу аспаптарының және құрылғының техникалық қызмет көрсетуін калибрлеу және мамандандыру рәсімдері мен жазбалары.
4) спецификациялар мен үрдістердің (трендтер) шектен шығып кеткен нәтижелерін тексеру тәртібі;
5) талдау есептері және (немесе) талдау сертификаттары немесе сапаны растайтын басқа да құжаттар;
6) олар қажет болатын өндірістік ортаның мониторинг деректері (ауа, су, басқа да технологиялық орталар);
7) қолданылатын сынақтар әдістемелерін валидациялау жазбалары.
6.8. Дәрілік зат сериясының дерекнамасымен байланысты сапаны бақылауға қатысты кез келген құжаттама осы Стандарттың 2 бөлімінің 4 тарауында берілген серия құжаттамасын сақтауға қойылатын талаптарға сәйкес сақталады.
6.9. Деректердің кейбір түрлеріне (мысалы, сынақ нәтижелері, қорытындылары, өндірістік ортаны бақылау) жазбалар бұрыннан келе жатқан үрдістерді (трендтер) бағалауға мүмкіндік беретін тәсілмен жүргізіледі. Спецификациялар мен үрдістер (трендтер) шегінен шығып кететін кез келген деректер қарастырылып, тексеру жүргізуге жолданады.
6.10. Серия құжаттаамсының бір бөлігі болып табылатын ақпаратқа қосымша ретінде, зертханалық журналдар және (немесе) жазбалар сияқты құжаттарда тіркелген басқа бастапқы деректер де сақталады.

Сынамаларды іріктеу

6.11 Сынамаларды іріктеу мыналар белгіленетін құжатталған рәсімдерге сәйкес өткізіледі және құжат жүзінде ресімделеді:
1) сынамаларды іріктеу әдісі;
2) пайдаланылатын құрал-жабдық;
3) жиналатын сынама мөлшері;
4) сынаманың кез келген қажетті бөлінісіне арналған нұсқаулар;
5) сынамаға пайдаланылатын контейнер типі мен жағдайы;
6) жиналған сынамалар бар контейнерлерді сәйкестендіру;
7) кез келген қадағалануы қажетті, әсіресе, стерильді немесе зиянды заттар сынамасын іріктеу кезіндегі алдын ала сақтандыру шаралары;
8) сақтау шарттары;
9) сынамаларды іріктеуге арналған құрылғыларды тазалау және сақтау жөніндегі нұсқаулар.
6.12. Сынақтарға жіберілген үлгілерде материал сериясын немесе олар алынған өнімді білдіретін репрезентативтілігі болады. Сынамалар, сондай-ақ, үдерістің ең маңызды сатыларын (мысалы, оның басталуын немесе аяқталуын) бақылау үшін де алынады. Сынамаларды іріктеудің пайдаланылатын жоспары қауіптерді басқару Стандартына тиісінше негізделеді және базасын қалайды.
6.13. Үлгілер салынған контейнерлерде оның ішіндегісін (серия нөмірін), сынамаларды іріктеу күнін, сондай-ақ үлгілер алынған ыдыс орындарын білдіретін заттаңбасы болады. Олармен жұмыс істеу шатастыру қаупі азая түсетіндей және үлгілер теріс әсер ететін сақтау шарттарынан қорғалатындай сипатта жүргізіледі.
6.14. Бақылау және мұрағаттық үлгілерге қатысты қосымша талаптар осы Стандарттың 19 қосымшасына сәйкес берілген.

Сынақтар өткізу

6.15. Сынақтар әдістемелері валидацияланған. Сынақ әдістемесі пайдаланылған және оның бастапқы валидациясы орындалған зертхана сынақтар әдістемелеріне верификация жүргізеді. Тіркеу дерекнамасының тиісті құжаттарында сипатталған сынақтар өткізуге арналған операциялардың бәрі бекітілген әдістемелерге сәйкес жүргізіледі.
6.16. Алынған нәтижелер құжат жүзінде ресімделеді. Сапа немесе қатер шегіндегі көрсеткіштер ретінде анықталған параметрлердің нәтижелерін және есептеулердің бәрін мұқият тексеріп, үрдістердің (трендтер) болуы тұрғысынан бағалау қажет. Барлық есептер тиянақты тексеріледі.
6.17. Өткізілген сынақтар құжатталады. Жазбалар өзінде мына деректерді қамтиды:
1) бастапқы материалдардың немесе өнімдердің және, тиісті жерінде, дәрілік түрдің атауы;
2) серия нөмірі және, тиісті жерінде, өндірушінің және (немесе) жеткізушінің атауы;
3) сәйкесті спецификациялар мен сынақ өткізу әдістемесіне сілтемелер;
4) бақылаулар мен есептеулер қамтылатын сынақтар нәтижелері және барлық талдау сертификаттарына сілтемелер;
5) сынақтардың өткізілу күндері;
6) сынақтарды орындаған тұлғалардың аты-жөні;
7) сынақтар мен есептеулердің өткізілуін тексерген тұлғалардың аты-жөні (тиісті жерінде);
8) өнімге рұқсат берілуі немесе қабылданбауы туралы нақты қорытынды (немесе басқа статус туралы шешім), күні және жауапты тұлғаның қолы.
9) пайдаланылған құрал-жабдыққа сілтеме.
6.18. Өндіріс қызметкерлерінің өндірістік аймақта орындағандарын қоса, өндіріс үдерісіндегі бүкіл бақылау сапаны бақылау бөлімшесі бекіткен әдістемелерге сәйкес атқарылып, ал оның нәтижелері құжат жүзінде ресімделуі қажет.
6.19. Зертханалық реактивтердің, өлшеу ыдысының және титрленген ерітінділердің, стандартты үлгілердің және қоректік орталардың сапасына ерекше көңіл бөлу керек. Олар құжатталған рәсімдерге сәйкес әзірленіп, бақыланады. Бақылау деңгейі олардың тағайындалуымен және тұрақтылығы туралы қолжетімді деректермен шамалас.
6.20. Стандартты үлгілер оларды тағайындалуы бойынша пайдалануға жарамды болып табылады. Осы реттегі олардың мамандандырылуы мен сертификатталуы нақты белгіленіп, құжатталады. Әр жолы бастапқы стандартты үлгілер ретінде, егер басқалай толық шамада негізделмеген болса (егер олардың бастапқы стандартты үлгілерге дейін қадағалануы көріністелген және құжатталған болса, екіншілік

стандартты үлгілерді пайдалануға рұқсат етіледі) ресми мойындалған көздерден (олар бар болса) фармакопеялық стандартты үлгілерді пайдаланған дұрыс. Бұл фармакопеялық үлгілер, егер ұлттық өкілетті орган басқасына рұқсат етпесе, тиісті монографияларда сипатталған мақсаттарда пайдаланылады.

6.21. Зертханалық реактивтер, ерітінділер, стандартты үлгілер және қоректік орталар дайындалу күнінің және тиісті жерінде ашылған күнінің көрсетілуімен және орындаушының қол қоюымен таңбаланады. Заттаңбаларда реактивтердің және қоректік орталардың жарамдылық мерзімдері, сондай-ақ айрықша сақтау шарттары көрсетіледі. Титрленген ерітінділер үшін және титрінің соңғы анықталу күні мен түзетілуінің соңғы сәйкесті қолдану коэффициенті көрсетіледі.

6.22. Қажет болса, контейнерде сынақтар өткізуге пайдаланылатын әр заттың (мысалы, реактивтер, ерітінділер, стандартты үлгілердің) алынған күні көрсетіледі. Оларды пайдалану және сақтау жөніндегі нұсқаулықтар қадағаланады. Белгілі бір жағдайларда реактивтер алудан соң немесе пайдаланар алдында олардың сәйкестілігіне сынақ және (немесе) басқаша сынақ өткізу қажет.

6.23. Қоректік орталар, егер басқаша ғылыми негізделмеген болса, ортаны өндірушінің талаптарына сәйкес дайындалады. Барлық қоректік орталардың жарамдылығы оларды пайдаланар алдында тексеріледі.

6.24. Микробиологиялық орталар мен штаммдарды пайдалану стандартты рәсімге сәйкес деконтаминацияланады және айқаспалы контаминация мен қалдықтардың сақталуына жол берілмейтіндей жойылады. Пайдаланылған микробиологиялық орталардың сақтау мерзімдері белгіленеді, құжатталады және ғылыми негізделеді.

6.25. Компоненттер, материалдар немесе өнімдерді бақылауға пайдаланылатын жануарлар олармен жұмыс істер алдында карантинге салыну керек. Жануарларды олардың жоспарлы пайдалануға жарамдылығы қамтамасыз етілетіндей күтімде ұстау және бақылау талап етіледі. Жануарлар сәйкестендіріледі, олардың пайдаланылу тарихы көріністелетін тиісті жазбалар жүргізіледі.

Ағымдағы тұрақтылық сынақтары бағдарламасы

6.26. Тіркелген дәрілік затты тарату басталған соң екінші (тұтынушы) қаптамасындағы осы құрамдағы өнімнің тұрақтылығындағы кез келген кінәратты (мысалы, қоспалар деңгейлерінің немесе ерітінді бейінінің өзгеруі) анықтауға мүмкіндік беретін бағдарламада тұрақты негізде қолданылатын дәрілік зат тұрақтылығына мониторинг өткізу керек.

6.27. Ағымдағы тұрақтылық зерттеуіне қатысты бағдарламаның мақсаты оның бүкіл жарамдылық мерзімі бойына өнімге мониторинг жасау және өнімнің таңбалануында көрсетілген шарттарда сақталғанда өз спецификацияларының шегінде қалатынын анықтау болып табылады (қалатынын күтуге де болады).

6.28. Бұл бағдарлама, ең алдымен, таратуға арналған қаптамадағы дәрілік затқа байланысты, дегенмен буып-түйілмеген өнімге де көңіл бөлу керек. Мысалы, егер буып-түйілмеген өнім қаптау алдында және (немесе) қаптама бір өндіріс учаскесінен қаптау учаскесіне жіберілмес бұрын ұзақ уақыт сақталған болса, ондай жағдайлардың қапталған өнімнің тұрақтылығына ықпалы бағаланып, зерттеледі. Ұзаққа созылатын кезеңде сақталатын және пайдаланылатын аралық өнімге қосымша көңіл бөлінеді. Қалпына келтірілген өнімнің (қолданар алдында дайындалған) тұрақтылығына дәрілік затты әзірлеу кезінде зерттеу жүргізген жөн; ондай өнімге ағымдағы тұрақтылық бақылауы қажет емес. Қолданылатын жағдайларда қалпына келтірілген өнім тұрақтылығына бақылау жүргізіледі.

6.29. Ағымдағы тұрақтылықты сынау бағдарламасы осы Стандарттың 4 тарауында берілген жалпы талаптарға сәйкес жазбаша мазмұндалады, ал нәтижелері есеп түрінде ресми берілген. Ағымдағы тұрақтылықты сынау бағдарламасында пайдаланылатын құрылғы (атап айтқанда, климаттық камералар) осы Стандарттың 2 бөлімінің 3 тарауында баяндалған талаптарға сәйкес қызметпен қамтылып, 15 қосымшасына сәйкес мамандандыру мен валидациядан өтеді.

6.30. Ағымдағы тұрақтылықты сынау жоспары және (немесе) хаттамасы жарамдылық мерзімінің аяқталуына дейінгі кезеңді қамтып, мына деректер мазмұнында болуы тиіс (бірақ олармен шектелмейді) :

1) егер бұл қолданылса, әртүрлі дозалануына арналған серияның (-лар) және сериялардың түрлі өлшемдерінің саны;

2) тиісті физикалық, химиялық, микробиологиялық және биологиялық сынақ әдістері;

3) қолайлылық критерийлері;

4) сынақ әдістемелеріне сілтемелер;

5) контейнер жүйесінің сипаттамасы (тығындау элементі);
6) сынақтар жиілігі (уақыттық бақылау нүктесі);
7) сақтау шарттарының сипаттамасы;
8) осы дәрілік зат үшін спецификалық сипаттағы басқа да қажетті параметрлері.
6.31. Ағымдағы тұрақтылықты сынау жоспарының және (немесе) хаттамасының, жоспарда негізделу және құжатталу шартымен, тіркеу дерекнамасында берілген бастапқы ұзақ мерзімді тұрақтылық сынағының жоспарынан өзгешелігі бар.
6.32. Сериялар саны мен сынақтар жиілігі үрдістерге талдау жасау мүмкін болу үшін қажетті деректердің санын қамтамасыз етеді. Егер басқаша негізделмеген болса, тұрақтылықты сынау бағдарламасына жыл сайын, кем дегенде, әр дозалануда және бастапқы қаптамасының әр түрінде өндірілген бір серия қамтылу қажет (жыл ішінде бір де бір серия өндірілмеген жағдайлар қосылмайды). Егер дәрілік заттардың ағымдағы тұрақтылық сынағына жануарларды пайдалану қажет болса және баламалы валидацияланған әдістемелер болмаса, сынақтар жиілігін қауіп бағасымен байланысты тәсілді ескере отырып, белгілеуге болады. Ғылыми негізделген жағдайда брэкетинг қолданылатын және матрицалар құрастырылатын жоспарларды пайдалануға болады.
6.33. Кейбір жағдайларда ағымдағы тұрақтылықты сынау бағдарламасында қосымша сериялар қамтылады. Мысалы, ағымдағы тұрақтылық сынағын өндіріс немесе қаптау үдерісіндегі кез келген мәнді өзгеріс немесе елеулі ауытқулардан соң өткізу керек. Бағдарламада қамту үшін қайта пайдалану, өңдеуден өткізу немесе регенерация бойынша кез келген операциялар назарда болады.
6.34. Ағымдағы тұрақтылықты сынау нәтижелері шешуші қызметкерге, атап айтқанда, Өкілетті тұлғаға қолжетімді болады. Егер ағымдағы тұрақтылықты зерттеу буып-түйілмеген өнім немесе дайын өнім өндірілетін өндіріс алаңынан ерекшеленетін алаңда жүргізілсе, тиісті қатысушы тараптар арасында жазбаша келісім жасалады. Ағымдағы тұрақтылықты сынау нәтижелері құзырлы орган оларға шолу жасау үшін өндіріс алаңына шығарылады.
6.35. Спецификация шегінен шығып кететін нәтижелер немесе типтік емес елеулі үрдістер (трендтер) тексеріледі. Спецификация шегінен шығып кететін кез келген расталған нәтиже немесе елеулі теріс үрдіс (тренд) тиісті құзырлы органдарға хабарланады. Осы Стандарттың 2 бөлімінің 8 тарауына сәйкес нарыққа шығарылған серияға ықпал ету мүмкіндігін қарастырып, тиісті құзырлы органдармен кеңесу қажет.
6.36. Барлық алынған деректер бойынша қорытындылар, соның ішінде бағдарлама бойынша кез келген аралық қорытындылар жазбаша түрде жасалады. Осындай қорытындыларға мерзімді шолу жасап отыру керек.

Сынақтар әдістемесінің трансфері немесе берілуі

6.37. Сынақтар әдістемесінің трансферіне (берілуі) дейін жолдаушы тарап сынақтар әдістемесінің (-лерінің) тіркеу дерекнамасындағы сипатталуына сай екеніне көз жеткізеді. Қолданымдағы нұсқауларға сәйкестігін кепілдеу үшін сынақтар әдістемесіне бастапқы валидация тексерісін жүргізу қажет. Техникалық трансфер үдерісі басталғанша алшақтықтарға талдау жасалады және құжат жүзінде ресімделеді, бұл қандай да бір қосымша валидациялық жұмыстар жүргізу қажеттілігін айқындау үшін талап етіледі.
6.38. Сынақтар әдістемелерінің бір зертханадан (жіберуші зертхана) екінші зертханаға (қабылдаушы зертхана) трансферленуі (жіберілуі) трансфер (жіберу) хаттамасында толық сипатталады.
6.39. Трансфер (жіберу) хаттамасында мыналар қамтылады, бірақ онымен шектелмейді:
1) орындалатын сынақтардың сәйкестендірілуі және жіберілетін тиісті сынақтар әдістемелері;
2) оқытуға қосымша талаптарды сәйкестендіру;
3) стандарттар мен сынақтық үлгілерді сәйкестендіру;
4) кез келген арнаулы тасымалдау және сынақтық үлгілерді сақтау шарттарын сәйкестендіру;
5) ағымдағы әдістеменің валидациялық зерттеулеріне негізделген қолайлылық критерийлері.
6.40. Хаттамадан ауытқулар трансфер (жіберу) үдерісі аяқталғанша тексеріледі. Трансфер (жіберу) туралы есепте салыстырмалы үдеріс нәтижесі мазмұндалады және, егер қолданымды болса, сынақ әдістемелерін әріқарай қайта валидациялау қажет болатын салалар айқындалады.
6.41. Егер қолданымды болса, басқа еуропалық Нұсқауларда сипатталған және нақты талдамалық әдістемелер трансферіне (мысалы, таяу инфрақызыл аумақтағы спектроскопия) қатысты ерекше талаптарды қарастыру қажет.

7.	**Басқа ұйымның орындауына берілетін қызмет немесе аутсорсинг**
	Қағидаты Осы Стандарт қолданылатын және аутсорсингке басқа ұйымға берілетін қызмет өнімнің немесе орындалатын жұмыстардың қанағаттанғысыз сапасына әкелуге қабілетті түрліше оқылымын болдырмау үшін талапқа сай белгіленеді, келісіледі және бақыланады. Тапсырушы мен орындаушының арасындағы келісім-шарт тараптардың әрқайсысының нақты белгіленген міндеттерінің айқын көрсетілуімен жазбаша ресімделеді. Тапсырыс берушінің сапаны басқару жүйесі өнімнің әр сериясының шығарылымын растайтын Өкілетті тұлғаның өз міндетін қалай толық көлемде орындайтынын нақты белгілейді.
	Жалпы талаптары 7.1. Аутсорсингке берілетін қызмет өнім, жұмыс немесе аутсорсингке берілетін қызметпен байланысты көрсетілетін қызмет және осы қызметпен байланысты барлық техникалық іс-шаралар көрсетілетін жазбаша келісім-шартпен ресімделеді. 7.2. Аутсорсингке берілетін қызмет аясында жүргізілген барлық іс-шаралар, техникалық немесе басқа да іс-шаралардың кез келген ұсынылған өзгерістерін қоса, қолданымдағы заңнамаға және тиісті жерінде сәйкесті өнімнің тіркеу дерекнамасына жауап береді. 7.3. Егер тіркеу куәлігін ұстаушы мен өндіруші бір ұйым болмаса, осы тарауда келтірілген қағидаттар ескерілетін тиісті іс-шаралар өткізіледі.
	Тапсырыс беруші 7.4. Тапсырыс берушінің фармацевтикалық сапа жүйесінде аутсорсингке берілген кез келген қызметті бақылау мен тексеру қамтылады. Тапсырыс беруші аутсорсингке берілген қызметтің бақылануын қамтамасыз ететін рәсімдер жасалуын кепілдейді. Бұл рәсімдерде сапа үшін қауіптерді басқару қағидаттары қамтылып, төменде берілген ережелер есепке алынады. 7.5. Аутсорсингке қызмет берілуіне дейін тапсырыс беруші тиісті жұмыстардың сәтті орындалуына қатысты орындаушының заңдылығына, жарамдылығына және құзіреттілігіне көз жеткізеді. Тапсырыс беруші осы Стандарт талаптарының орындалуын қамтамасыз ететін ережелердің келісім-шартқа қосылуына жауап береді. 7.6. Тапсырыс беруші келісім-шартта қарастырылған жұмыстардың қолданымдағы заңнамаға және дәрілік препараттың тиісті тіркеу дерекнамасына сай дұрыс орындалуына қажетті бүкіл ақпарат пен мәліметтерді орындаушыға ұсынады. Тапсырыс беруші орындаушының өніммен немесе жұмыспен байланысты өзінің орынжайына, құрылғысына, қызметкерлеріне, басқа материалдарға немесе өзге өнімге қатер төндіретін барлық кінәраттар туралы толық мәліметтенгеніне кепілдік береді. 7.7. Тапсырыс беруші орындаушының әрекетін, сонымен бірге орындаушының кез келген қажетті жақсартуды енгізуін бақылап, тексереді. 7.8. Тапсырыс беруші аутсорсингке берілген қызметпен байланысты жазбалар мен нәтижелердің тексерілуі мен бағалануына жауапты болады. Тапсырыс беруші өз бетінше немесе орындаушының Өкілетті тұлғасының растауы негізінде орындаушының өзіне жеткізген бүкіл өнімі мен материалдарының осы Стандартға және тіркеу дерекнамасына сәйкес өндірілгеніне көз жеткізеді.
	Орындаушы 7.9. Орындаушының тапсырыс берушінің өзіне тапсырған жұмыстарын талапқа сай орындауы үшін сәйкесті орынжайлары, құрылғысы, қажетті білімдері, тәжірибесі және білікті қызметкерлері болады. 7.10. Орындаушы өзіне берілген бүкіл өнімнің, бастапқы материалдардың және мәліметтердің мақсатына сай пайдалануға жарамды екеніне көз жеткізеді. 7.11. Орындаушы келісім-шарт бойынша өзіне тапсырылған жұмысты немесе қызметтерді тапсырыс берушінің алдын ала қарауынсыз және келісімінсіз үшінші тарапқа ұсынбайды. Орындаушы мен үшінші тараптың арасында келісім жасалғанда үшінші тараптың сәйкестігін бағалау мәліметі қамтылатын ақпараттың бастапқы тапсырыс беруші мен орындаушының арасындағыдай сипатта берілу кепілдігі қамтамасыз етіледі. 7.12. Орындаушы келісім-шарт аясынан асып кететін рұқсат етілмеген өзгерістер жасамайды, өйткені бұл тапсырыс беруші үшін жүргізілетін жұмыстар сапасына жайсыз ықпалын тигізуі мүмкін. 7.13. Орындаушы келісім-шарт бойынша талдау жасауды қоса, аутсорсингке берілген жұмыстарды өкілетті органдардың тексеруі тиіс екенін түсінеді.

Келісім-шарт

7.14. Тапсырыс беруші мен орындаушының арасында келісім-шарт жасалады, онда олардың өзара міндеттері және аутсорсингке берілетін қызметке байланысты ақпараттың берілу рәсімдері белгіленеді. Келісім-шарттың техникалық аспектілерін аутсорсингке берілген қызметке және осы Стандартға байланысты сәйкесті білімдері бар білікті тұлғалар құрастырады. Аутсорсингке берілетін қызмет туралы барлық келісімдер қолданымдағы заңнамаға, дәрілік препараттың тіркеу дерекнамасына сәйкес келеді және екі тараппен келісіледі.

7.15. Келісім-шартта аутсорсингке берілетін қызметтің әр сатысына кімнің жауап беретіні нақты көрсетіледі, мысалы: білімдерді басқару, технологияны ауыстыру, жеткізілім тізбектерін қамтамасыз ету, үшінші тараппен шарт жасасу, бастапқы шикізатты, материалдарды сатып алу және олардың сапасы, сынақтар өткізу және бастапқы және қаптама материалдарын пайдалануға рұқсат беру, өндіріс пен сапа бақылауын жүргізу (өндіріс үдерісіндегі бақылауды, үлгілерді іріктеуді және оларды талдауды қоса).

7.16. Аутсорсингке берілетін қызметке байланысты барлық жазбалар, мысалы, өндіріс, талдау және өнімді тарату жазбалары, сондай-ақ тиісті бақылау үлгілері тапсырыс берушіде сақталады немесе оған қолжетімді болады. Өнім сапасын бағалауға қатысты кез келген жазбалар шағымдар жасалған, талаптарға сәйкессіз болуы мүмкін жағдайда немесе өнім фальсификациясы жөніндегі жорамалдар жағдайындағы тексеру кезінде тапсырыс берушіге қолжетімді болады және оның тиісті рәсімдерінде нақты белгіленеді.

7.17. Келісім-шартта тапсырыс берушінің орындаушы немесе өзара келісілген үшінші тарап орындайтын аутсорсингке берілген қызметке аудит жүргізу құқығы қарастырылады.

8 Шағымдар, сапа ақаулары және өнімдерді қайтарып алу

Қағидаты

Адамдардың денсаулығын қорғау мақсатында өндірушінің қолында шағымдарды, соның ішінде сапаның әлеуетті ақауларын тіркеу, бағалау, тексеру және қайта қарау бойынша, қажет болса, адамға арналған дәрілік заттарды және зерттелетін дәрілік заттарды тарату желісінен тиімді және жедел қайтарып алуға қатысты жүйелер мен тиісті шаралар болады. Сапа үшін қауіптерді басқару қағидаттары сапа ақауларын тексеру және бағалау кезінде, сондай-ақ өнімді қайтарып алуға, түзету және сақтандыру әрекеттеріне қатысты шешімдер қабылдау үдерісінде және басқа да қауіпті төмендету шараларында қолданылады. Бұл қағидаттарға қатысты нұсқау осы Стандарттың 1 тарауында мазмұндалады.

Барлық мүдделі құзырлы органдар дәрілік заттың немесе зерттелетін дәрілік заттың сапа ақауы (өндіріс ақауы, өнімнің бүлінуі, фальсификацияның анықталуы, тіркеу дерекнамасына немесе өнім спецификациясының файлына сәйкессіздігі немесе сапаға байланысты кез келген басқа күрделі кінәраттары) расталған жағдайда уақытында хабарлы болады, бұл өнімді қайтарып алуға немесе жеткізілімдердің әдеттен тыс қысқаруына әкелуі мүмкін. Нарықтағы өнім тіркеу дерекнамасына сәйкессіз деп танылған жағдайларда сәйкессіздік дәрежесі жоспарланбаған ауытқулармен жұмыс істеуге қатысты шектеулерді қанағаттандырған жағдайда мүдделес құзырлы органдарды хабарландыру талап етілмейді.

Аутсорсинг қызметі жағдайында шартта өндірушінің, тіркеу куәлігі иесінің және (немесе) демеуші мен кез келген басқа сәйкесті үшінші тараптың бағалау, шешімдер қабылдау және ақпарат тарату және ақаулы өнімге байланысты әлеуетті қауіпті төмендету әрекетін жүзеге асыруға қатысты рөлі мен міндеттері баяндалады. Аутсорсинг қызметіне қатысты нұсқау осы Стандарттың 7 бөлімінің 7 тарауында берілген. Мұндай шарттарда сапа ақауларын және қайтарып алуға байланысты мәселелерді басқару мақсатында байланыстар орнату үшін әрбір тараптың жауапты тұлғаларының байланыс деректері де беріледі.

Қызметкерлер және ұйым

8.1. Қайтарып алуды қоса, осы мәселелерге әкеп соқтыратын кез келген әлеуетті қауіпті басқару үшін қабылданған шараларға қатысты шағымдар мен сапа ақауларын тексеруді басқару және шешімдер қабылдау жауапкершілігі, тиісінше, үйретілген және тәжірибелі қызметкерлерге жүктеледі. Бұл тұлғалар, егер басқаша негізделмеген болса, өткізу қызметтеріне және ұйым маркетингіне тәуелсіз. Егер осы тұлғалардың біреуі сәйкесті серияның немесе сериялардың шығарылуын сертификаттауға қатысатын Өкілетті тұлға болып табылмаса, қауіпті төмендетуге қатысты кез келген тексерулер,

әрекеттер мен қайтарып алу бойынша кез келген операциялар жөнінде уақытында ресми хабарландырылады.
8.2. Шағымдар мен сапа ақауларын өңдеу, бағалау, тексеру және қайта қарау үшін және қауіпті төмендетуге қатысты кез келген әрекеттерді жүзеге асыруға жеткілікті оқып-үйретілген қызметкерлер мен ресурстар саны болады. Құзырлы органдармен өзара әрекеттесуді басқаруға жеткілікті оқып-үйретілген қызметкерлер мен ресурстар саны болады.
8.3. Сапаны басқару жөнінде талапқа сай үйретілген қызметкерлерді қоса, ұйымның әртүрлі бөлімшелерінің мамандарын пайдалану алдын ала қарастырылады.
8.4. Ұйымда шағымдармен және сапа ақауларымен жұмыс істеу орталықтан басқарылатын жағдайларда мүдделі тараптардың рөлдері мен міндеттемелерін бөлісу құжатталады. Осы орайда орталықтан басқару шағымдар мен сапа ақауларын тексеру және оларды басқарудың кідірістеріне алып келеді.

Болжамды сапа ақауларын қамтитын шағымдарды өңдеу және тексеру рәсімдері

8.5. Шағымдар түскен кезде қабылдану қажет әрекеттер баяндалатын жазбаша рәсімдер қолданыста болады. Барлық шағымдар құжатталады және сапаның әлеуетті ақауын немесе басқа кінәратты айқындау үшін бағаланады.
8.6. Шағымның немесе күдік тудырған сапа ақауының фальсификацияға қатыстылығын анықтауға ерекше көңіл бөлінеді.
8.7. Компанияға түскен шағымдардың бәрі бірдей сапаның нақты ақауларын көрсете алмайтындықтан, сапаның әлеуетті ақаулары айғақталмайтын шағымдарды талапқа сай құжаттандырып, күдік тудыратын жағымсыз құбылыстар сияқты осы тектес шағымдарды тексеру мен басқаруға жауапты тиісті қызмет салаларын немесе тұлғаларды мәліметтендіру керек.
8.8. Күдік тудыратын жағымсыз реакциялар жөніндегі хабарламаларды тексеруді қолдау мақсатында дәрілік зат сериясының сапасын тексеру үшін құжатталған рәсімдер қолданыста болады.
8.9. Егер сапа ақауын тексеру бастамасы көтерілсе, мыналар қарастырылатын рәсімдер қолданыста:
1) хабарланған сапа ақауының сипаттамасы;
2) сапа ақауының маңыздылығын анықтау. Осының аясында арбитраждық және (немесе) мұрағаттық үлгілерді тексеру немесе сынау қарастырылу керек, ал кейбір жағдайларда серия өндірісінің жазбаларына, серияны сертификаттау жазбаларына және серияны тарату жазбаларына (әсіресе, температураға сезімтал өнім үшін) шолу жасалады;
3) үлгілерді сұрату немесе өтініш берушіден барлық ақаулы өнімді қайтару қажеттілігі, ал егер үлгі алынған болса, тиісінше баға беру қажеттілігі;
4) сапа ақауының күрделілігіне және маңыздылығына қарай, сапа ақауын көрсететін қауіпті (-терді) бағалау;
5) серияны немесе өнімді қайтарып алу немесе басқа да әрекеттер сияқты тарату желісінде қабылдану қажет қауіпті төмендету шараларының аса зор қажеттілігіне қатысты шешімдер қабылдау үдерісі;
6) кез келген қозғалып кеткен нарықта жүрген емделушілер үшін дәрілік заттың қолжетімділігі жөніндегі пікірге қатысты көрсететін кез келген әсері бар ықпалды бағалау, сондай-ақ мұндай ықпал туралы тиісті органдарды хабарландыру қажеттілігі;
7) сапа ақауына және оны тексеруге қатысты жүзеге асырылатын ішкі және сыртқы ақпарат алмасу;
8) сапа ақауының әлеуетті бастапқы себебін (себептерін) сәйкестендіру;
9) мәселеге қатысты сәйкесті түзету және сақтандыру әрекеттерін анықтау мен жүзеге асыру, сондай-ақ олардың өнімділігін бағалау қажеттілігі.

Тексеру және шешімдер қабылдау

8.10. Болжамды сапа ақауларын айғақтайтын ақпарат барлық бастапқы толық деректерімен тіркеледі. Барлық тіркелген сапа ақауларының негізділігі мен маңыздылығы құжатталады және жүргізілген тексерулер көлемі мен қабылданған әрекеттерге қатысты қабылданған шешімдерді негіздеу мақсатында сапа үшін қауіптерді басқару қағидаттарына сәйкес бағаланады.
8.11. Егер сапа ақауы анықталса немесе белгілі бір серия күдік тудырса, басқа сериялар және кейбір жағдайларда олардың да қозғалып қоймағанын айқындау үшін басқа өнімдерге көңіл бөлінеді. Құрамында ақаулы сериялың немесе ақаулы компоненттердің бөліктері болатын басқа сериялар зерттеледі.
8.12. Сапа ақауын тексеруде сапа ақаулары туралы алдыңғы есептерге жасалған шолу немесе назар аударуды, мүмкін, әріқарай реттеу әрекеттерін талап ететін спецификалық немесе қайталанатын

мәселелердің кез келген белгілері жөніндегі кез келген басқа сәйкесті ақпарат қамтылады.
8.13. Сапа ақауларын тексеру кезінде және одан кейін қабылданған шешімдерде сапа ақауын көрсететін , сондай-ақ тіркеу дерекнамасына (зерттелген өнімнің дерекнамасы) немесе GMP талаптарына кез келген сәйкессіздіктің күрделілігін көрсететін қауіп деңгейі көріністеледі. Шешімдер осы мәселе көрсететін қауіп деңгейімен шамалас емделушілер қауіпсіздігін қолдауды қамтамасыз ету үшін уақытында қабылданады.
8.14. Тексерудің ерте сатыларында сапа ақауының сипаты мен маңыздылығы туралы толық ақпарат үнемі қолжетімді болмаса да, шешімдер қабылдау үдерістері осындай тексерулер барысында қауіп деңгейіне қатысты тиісті әрекеттердің сәйкесті уақыт нүктелерінде қабылдануын қамтамасыз етеді. Сапа ақауына қатысты барлық қабылданған шешімдер мен шаралар құжатталады.
8.15. Сапаның ақауы өнімді қайтарып алуға немесе өнім жеткізілімдерінің әдеттен тыс қысқаруына алып келетін жағдайларда өндіруші бұл жөнінде тіркеу куәлігінің ұстаушысын (демеушіні) және барлық мүдделес құзырлы органдарды уақытында хабарландырады.

Негізгі себептерді талдау, түзету және сақтандыру әрекеттері

8.16. Сапа ақауларын тексеру барысында негізгі себептерді талдау бойынша сәйкесті жұмыс деңгейі қолданылады. Сапа ақауының нағыз себебі айқындалмайтын жағдайларда ең ықтимал себебін сәйкестендіруге және жұмыс істеуге көңіл бөлінеді.
8.17. Егер сапа ақауының себебі ретінде адамның қатесі күдік тудырса немесе анықталса, бұл ресми негізделеді және болжамды үдерістік, рәсімдік немесе жүйелік қателер немесе кінәраттар жіберіп алмас үшін тиянақты қарастырылады.
8.18. Сапа ақауына қатысты тиісті түзету және сақтандыру шаралары белгіленіп, қабылданады. Осы әрекеттердің нәтижелілігі тексеріліп, бағаланады.
8.19. Сапа ақаулары жөніндегі жазбалар ұдайы қаралып отырады және көңіл бөлуді қажет ететін кез келген спецификалық немесе қайталанатын мәселелерді анықтау үрдістері талданады.

Өнімдерді қайтарып алу және әлеуетті қауіпті төмендетуге қатысты басқа да әрекеттер

8.20. Қайтарып алуға қатысты кез келген қызметті жүзеге асыру немесе қауіпті төмендетуге қатысты кез келген басқа әрекеттерді орындау мақсатында, қажеттілігіне қарай, ұдайы қайта қарастырылатын және жаңартылатын жазбаша рәсімдер белгіленеді.
8.21. Өнімді нарыққа шығарудан соң сапаның ақауы салдарынан оның тарату желісінен кез келген сипатта қайтарылуы қайтарып алу ретінде қарастырылып, басқарылады. Бұл ахуал сапа ақаулары бойынша есептілікті тексеруге атсалысу үшін тарату желісінен өнім үлгілерін алып тастауға (немесе қайтаруға) қолданылмайды.
8.22. Жедел және кез келген уақытта қайтарып алу операцияларын бастамалау мүмкіндігі қамтамасыз етіледі. Кейбір жағдайларда тұрғын халық денсаулығын қорғау мақсатында, мүмкін, қайтарып алу операциясын сапа ақауының шынайы себебі мен бүкіл маңызы айқындалғанша бастау талап етіледі.
8.23. Серия (өнім) дистрибьюциясы туралы жазбалар қайтарып алуға жауапты тұлғаларға оңай қолжетімді және оларда өнімді тікелей алған көтерме сауда сатып алушылары мен тапсырыс берушілер туралы (мекенжайы, тәулік бойы жұмыс істейтін телефон және (немесе) факс нөмірлері, серия нөмірлері мен жеткізілген өнім саны көрсетілетін), соның ішінде экспортталатын өнімге және медициналық үлгілерге қатысты жеткілікті ақпарат болады.
8.24. Зерттелетін дәрілік заттар жағдайында барлық зерттеу алаңдары сәйкестендіріліп, нысанаға алынған елдері көрсетіледі. Тіркеу куәлігі берілген зерттелетін дәрілік зат жағдайында зерттелген дәрілік заттың өндірушісі демеушімен ынтымақтастықта тіркелген дәрілік затпен байланысты кез келген сапа ақауы туралы тіркеу куәлігінің ұстаушысын хабарландырады. Демеуші, бұл жедел қайтарып алу үшін қажет болатын жасырылған өнімді тез ашып көрсету рәсімін енгізеді. Демеуші рәсімде жасырылған өнім сәйкестілігінің қажет болатын шамада ғана ашылуын қамтамасыз етеді.
8.25. Тұрғын халықтың денсаулығына төнетін зор қауіпті және қайтарып алуға ұсынылатын әрекеттері болуы мүмкін кез келген әсерін есепке алып, тарату желісіндегі қайтарып алу әрекетінің қаншалықты алыс таралатыны туралы мүдделес құзырлы органдармен сатылы кеңесулерге көңіл бөлінеді. Құзырлы органдар жарамдылық мерзімінің өтіп кетуіне байланысты (мысалы, жарамдылық мерзімі қысқа өнімдер үшін) ақаулы серия үшін ұсынылған қайтарып алуға қатысты ешбір әрекеттер жасалмайтын жағдайларда да хабарландырылады.

8.26. Өнімді қайтарып алу көзделген жағдайда өкілетті орган мен барлық мүдделес құзырлы органдар ертерек хабарланады. Өте күрделі мәселелер үшін (яғни емделушілер денсаулығына күрделі әсер ету мүмкіндігі бар), бұл жөнінде құзырлы органдарды алдын ала хабарландырып, қауіпті төмендетудің шұғыл шаралары (өнімді қайтарып алу сияқты) қабылданады. Мүмкін болатын жағдайлардың бәрінде ондай әрекеттер мезгілінен бұрын орындалады, олардың орындалуына дейін, мүдделес құзырлы органдармен келісіледі.
8.27. Қайтарып алу бойынша ұсынылатын әрекеттердің әртүрлі елдердің нарықтарына ықпалы есепке алынып, мүдделес құзырлы органдармен нақты бір нарық үшін қауіпті төмендетудің тиісті әрекеттері әзірленіп, талқыланады. Қайтарып алу сияқты қауіпті қысқарту шаралары туралы шешімдер қабылдау үшін оның емдік тағайындалуын ескерумен тіркелген баламасы болмайтын дәрілік заттың жетіспеу қаупі қарастырылады. Қауіпті қысқартуға қатысты күтілген шараларда қабылдамау туралы кез келген шешімдер құзырлы өкілетті органмен алдын ала келісіледі.
8.28. Қайтарып алынған өнім сәйкестендіріледі және өзімен не істеу керегі туралы шешім қабылданғанша қауіпсіз жерде бөлек сақталады. Барлық қайтарып алынған сериялarға қатысты ресми ұйғарым құжат жүзінде ресімделеді. Қайтарып алынған өнімді қайта өңдеу жөніндегі кез келген шешімді қабылдауға негіздеме құжатталады және тиісті құзырлы органмен талқыланады. Нарықта орналасуы болжанатын кез келген қайта өңделген сериялардың қалдықтық жарамдылық мерзімі ескеріледі.
8.29. Қайтарып алу үдерісінің барысы жеткізілген және қайтарылған өнім (сериялар) саны арасындағы теңгерім қамтылатын түпкілікті есептің аяқталуына және шығарылуына дейін тіркеледі.
8.30. Қайтарып алу іс-шараларының тиімділігі олардың сенімді және пайдалануға жарамды күйде қалуын растау үшін ұдайы бағаланады. Мұндай бағалаулар жұмыс уақытындағы да, жұмыстан тыс уақыттағы да жағдайларға таратылады. Осындай бағалау орындалғанда қайтарып алу әрекеттерін ұқсастыра орындау қажеттілігін қарастыру керек. Бұл бағалау құжат жүзінде ресімделеді және негізделеді.
8.31. Қайтарып алуға қосымша ретінде сапа ақауларынан болған қауіптерді басқару мақсатында қабылдануы мүмкін қауіптерді төмендетудің басқа да болжамды әрекеттері болады. Әрекеттер медициналық қызметкерлер үшін олардың әлеуетті ақаулы сериялarды пайдалануына қатысты сақтандыру хабарламаларын шығаруды қамтиды, олар жеке тәртіпте қарастырылады және мүдделес құзырлы органдармен талқыланады.

9 Дербес инспекция

Қағидаты

Дербес инспекция кәсіпорынның осы Стандарт талаптарын тексеру мен қажетті түзету және сақтандыру шараларын ұсыну мақсатында жүргізіледі.
9.1. Қызметкерлерге, сонымен қатар орынжайларға, құрылғыға, құжаттамаға, технологиялық үдеріске, сапа бақылауына, дәрілік препараттарды таратуға қатысты мәселелер, шағымдармен жұмыс істеуге және қайтарып алуға қатысты шаралар және дербес инспекциялар жүргізу қызметі олардың сапаны қамтамасыз ету қағидаттарына сәйкестігін тексеру үшін белгілі бір кесте бойынша алдын ала бекітілген бағдарламаға сай жүйелі талданады.
9.2. Дербес инспекцияны кәсіпорын штатында тұрған арнайы тағайындалған білікті тұлға (тұлғалар) тәуелсіз және тиянақты жүргізеді. Қажет болса, бейтарап ұйымдардың сарапшылары тәуелсіз аудит өткізеді.
9.3. Дербес инспекция нәтижелері құжат жүзінде ресімделеді. Есептерде тексеру барысында жасалған барлық бақылаулар және тиісті жерінде түзету әрекеттері бойынша ұсыныстар мазмұндалады. Өткізілген дербес инспекциялар нәтижелері бойынша қабылданған әрекеттер де құжат жүзінде ресімделеді.

II бөлім
Бастапқы материалдар ретінде пайдаланылатын белсенді фармацевтикалық субстанцияларға қойылатын негізгі талаптар

1. Кіріспе

Тіркеу куәліктерін ұстаушылар мен дәрілік препараттарды өндірушілер бастапқы материалдар ретінде осы Стандартты сақтай отырып өндірілген белсенді фармацевтикалық субстанцияларды (БФС) пайдаланады. Бұл БФС өндіру қағидаттары осы Стандарттың II бөлімінде егжей-тегжейлі мазмұндалған.

1.1. Мақсаты

Осы Стандарттың аталған бөлімі тиісті сапаны басқару жүйесімен БФС тиісті өндіруге қатысты жетекші нұсқаулар болып табылады. Ол, сондай-ақ, оған қойылатын талаптарға сәйкес сапаны қамтамасыз ету мен БФС тазалығына көмек ретінде арналған.

Осы Стандарттың II бөлімінде "өндіріс" терминіне БФС-пен болған операциялардың барлығы кіреді: материалдарды қабылдау, өндіріс, қаптау, қайта қаптау, таңбалау, қайта таңбалау, сапаны бақылау, шығаруға, сақтауға және сатуға рұқсат беру, сондай-ақ тиісті бақылау шаралары.

Осы Стандарт мемлекеттік тізілімге БФС енгізген кезде ұсынылатын талаптарды белгілемейді және фармакопеялық талаптарды алмастырмайды. Ол дәрілік заттарды мемлекеттік тізілімге енгізуге қойылатын ерекше талаптарды белгілеуге өкілетті орган функцияларына, БФС өндіруге лицензия алуға қатысы жоқ.

1.1. Қолданылу саласы

Осы Стандарттың II бөлімі медициналық қолдануға арналған дәрілік препараттар өндірісінде пайдаланылатын БФС өндірісіне қойылатын талаптар белгіленеді. Стерильді БФС өндірісіне тек стерилизация сатысына дейін қолданылады. Осы Стандарттың II бөлімі асептикалық жағдайлардағы стерилизация үдерістеріне және стерильді БФС өндірісіне қолданылмайды. Бұл процестер осы Стандарттың қағидаттарына және осы Стандарттың I қосымшасында келтірілген талаптарға және басқа да нормативтік құқықтық актілерге сәйкес жүргізіледі.

Осы Стандарттың II бөлімі айырылмаған донор қаны мен плазмасына қатысты болмайды, алайда қан жинау мен сынау талаптары бастапқы шикізат ретіндегі донор қаны мен плазмасын пайдаланумен алынатын белсенді фармацевтикалық субстанцияларға бірдей қойылады. Осы Стандарттың II бөлімі буып-түйілмеген дәрілік заттарға қолданылмайды. Ол БФС-ке қосымша талаптар көрсетілген осы Стандарттың 2-7 қосымшаларында сипатталған кез келген шегіністерді кескере отырып барлық басқа белсенді бастапқы материалдарға қолданылады.

Осы Стандарттың II бөлімінің 19 тарауында клиникалық зерттеулерге арналған дәрілік препараттар алуға пайдаланылатын БФС өндірісіне ғана қойылатын талаптар мазмұндалады.

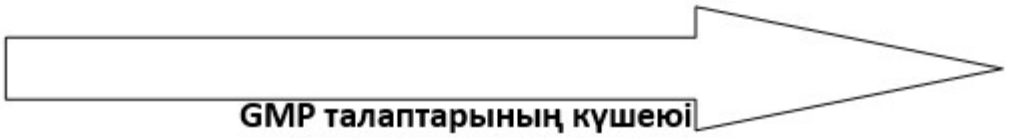
"Белсенді фармацевтикалық субстанциялар өндірісіне арналған бастапқы материалдар" - бұл шикізат, аралық өнімдер немесе БФС өндірісінде пайдаланылатын және маңызды құрылымдық фрагмент ретінде БФС құрылымына кіретін басқа да БФС болып табылады. БФС өндірісіне арналған бастапқы материалдар не бір немесе бірнеше жеткізушіде сауда келісімі бойынша келісім-шарт (шарт) бойынша сатып алынады, не өз бетінше өндіріледі. БФС өндірісіне арналған бастапқы материалдардың химиялық қасиеттері мен құрылымы айқындалған.

Өндіруші БФС өндірісі басталатын сатыны белгілеп, құжат жүзінде негіздемесін жасайды. Синтез үдерістері үшін бұл саты белсенді фармацевтикалық субстанциялар өндірісіне арналған бастапқы материалдардың технологиялық үдерісіне енгізу сатысы ретінде белгіленеді. Басқа үдерістер үшін: ферментация, экстракция, тазалау және т.б. аталған саты өндірістің нақты ерекшеліктерін ескерумен белгіленеді. 1 кестеде БФС өндірісі үшін бастапқы материалдарды әдетте процеске қашан енгізетін сәтіне қатысты жетекші нұсқаулар келтірілген. Осы сатыдан бастап, осы Стандарттың II бөлімінің талаптары аталған аралық өнімдерге және (немесе) БФС өндірісінің сатыларына қойылады. Олар БФС сапасына ықпалын тигізетін өндіріс үдерісінің қатер шегіндегі сатыларын валидациялауды қамтиды. Өндірушінің валидация жүргізу үшін технологиялық үдеріс сатысын таңдауы бұл сатының қатер шегінде екенін білдірмейді. Осы Стандарттың II бөлімінде берілген талаптар 1-кестете сұр түспен боялған сатыларға қолданылады. Бұл өндіріс процесінде аталған кестеде көрсетілген барлық сатылар орындалады дегенді білдірмейді. Осы Стандарттың II бөлімінде берілген талаптарды орындау қатаңдығы БФС өндірісінің ерте сатыларынан технологиялық процестің, тазалау мен қаптаудың ақырғы сатыларына дейін өседі. Белсенді фармацевтикалық субстанциялардың түйіршіктеу, қабықпен қаптау немесе бөлшектер өлшемінің физикалық өзгеруі сияқты физикалық әдістермен өңдеу: мысалы, кесектеп және ұсақтап ұнтақтауды осы Стандарттың талаптарына сәйкес жүргізеді. Осы Стандарттың II бөлімі "Белсенді фармацевтикалық субстанциялар өндірісіне арналған бастапқы материалдар" ретінде анықталған заттарды процеске енгізуді болжайтын сатыларға қолданылмайды.

Осы Стандарттың II бөлімінде "белсенді фармацевтикалық субстанция" термині пайдаланылады, мұны " белсенді фармацевтикалық ингредиент" (бұдан ары – БФИ) терминімен өзара алмастырушы ретінде қарастыру керек. Осы Стандарттың II бөлімінде қолданылатын терминдер және "Терминдер мен анықтамалар" 20-бөлімде келтірілген олармен белгіленген түсіндірмелердің анықтамаларын осы Стандарттың тек II бөлімінде қолдану керек. Осы Стандарттың I бөлімінде қолданылатын осыған ұқсас терминдер үшін осы Стандарттың "Терминдер мен анықтамалар" жалпы бөлімінде анықтамалар келтірілген, демек оларды осы Стандарттың I бөліміндегі контексте ғана қолдану керек.

1-кесте. Осы Стандарттың II бөлімін БФС өндірісіне қолдану.

Өндіріс типі	Осы Стандарттың II бөлімі қолданылатын БФС өндірісінің сатылары сұр түске боялған				
Химиялық өндіріс	БФС үшін бастапқы шикізат өндірісі	БФС өндіру үшін бастапқы шикізат процесіне енгізу	Аралық өнім (дер) өндірісі	Бөлу және тазалау	Физикалық әдістермен өңдеу және қаптау
Жануар тектес шикізаттан алынған БФС	Ағзаларды, сұйықтықтар немес тіндерді жинау	Ұсақтау, араластыру және (немесе) бастапқы өңдеу	БФС өндіру үшін бастапқы шикізат процесіне енгізу	Бөлу және тазалау	Физикалық әдістермен өңдеу және қаптау
Өсімдік тектес шикізаттан алынған БФС	Өсімдіктерді жинау	Ұсақтау және бастапқы экстракция	БФС өндіру үшін бастапқы шикізат процесіне енгізу	Бөлу және тазалау	Физикалық әдістермен өңдеу және қаптау
БФС ретінде пайдаланылатын өсімдік сығындылары	Өсімдіктерді жинау	Ұсақтау және бастапқы экстракция		Ары қарай экстрак циялау	Физикалық әдістермен өңдеу және қаптау
Ұсақталған немесе ұнтақтап үгітілген өсімдіктерден тұратын БФС	Өсімдіктерді жинау және (немесе) өсіру және жинау	Ұсақтау/ үгіту, бөлшектеу			Физикалық әдістермен өңдеу және қаптау
Биотехнология: жасушаларды ферментациялау /өсіру	Негізгі және жұмысқа арналған жасушалар банкін қалыптастыру	Жұмысқа арналған жасушалар банкін ұстау	Жасушаларды өсіру және (немесе) ферментация	Бөлу және тазалау	Физикалық әдістермен өңдеу және қаптау
БФС өндірісіне арналған "Классикалық" ферментация	Жасушалар банкін қалыптастыру	Жасушалар банкін ұстау	Ферментация процесіне жасушаларды енгізу	Бөлу және тазалау	Физикалық әдістермен өңдеу және қаптау



2.1.Қағидаттары

2.10. Өндіріспен шұғылданатын қызметкерлердің бәріне сапа үшін жауапкершілік жүктеледі.

2.11. Әрбір өндіруші басшылық етуші және тиісті өндірістік қызметкерлердің белсенді қатысуымен сапаны басқарудың тиімді жүйесін әзірлейді, құжат жүзінде ресімдейді және енгізеді.

2.12. Сапаны басқару жүйесінде ұйымдастыру құрылымы, рәсімдер, үдерістер және ресурстар, сондай-ақ сапа мен тазалыққа қатысты тиісті спецификациялардың барлық талаптарына БФС сәйкестігін кепілдеуді қамтамасыз етуге қажетті қызмет қамтылады. Сапаға қатысы болатын барлық қызмет түрлері белгіленіп, құжат жүзінде ресімделеді.

2.13. Өндіруші өндіріс бөліміне тәуелсіз сапаны қамтамасыз ету функциясын да, сапаны бақылау функциясын да орындайтын сапа бөлімі (бөлімдері) болады. Бұл – не сапаны қамтамасыз ететін және сапаны бақылайтын жекелеген қызметтер, немесе ұйым көлемдері мен құрылымына байланысты бір тұлға немесе тұлғалар тобы.

2.14. Аралық өнім мен БФС шығарылымына рұқсат беруге өкілетті тұлғаларды нақты белгілеу қажет.

2.15. Сапаға қатысы болатын әрекеттердің бәрі тікелей оларды орындау кезінде құжат жүзінде ресімделеді.

2.16. Белгіленген рәсімдерден кез келген ауытқу құжат жүзінде ресімделеді және негізделеді. Қатер шегіндегі ауытқуларға тексеру жүргізіледі, сондай-ақ тексеру мен жасалған қорытындылар құжат жүзінде ресімделеді.

2.17. Материалдар шығарылымға рұқсат етілмейді немесе егер кәсіпорында осындай пайдалануға рұқсат ететін тиісті жүйелер болмаса (мысалы, карантин статусындағы шығарылым, не сапасын бағалау әлі аяқталмаған шикізатты немесе аралық өнімді пайдалану), сапа бөлімі (бөлімдері) жүргізген бағалау нәтижелері бойынша қанағаттанарлық қорытынды алынғанша пайдаланылады.

2.18. Басшылық етуші жауапты тұлғаларды өкілетті органдар инспекцияларының нәтижелері, осы Стандарттың талаптарын қадағалауға қатысты күрделі кемшіліктер, өнім ақаулары туралы және тиісті шаралардың қабылданғаны туралы (мысалы, өкілетті органның сапаға қатысты шағымдары, қайтарып алулары, әрекеттері) уақытында хабарландыру рәсімдері әзірленеді.

2.19. Сапаны басқару мақсатына жету үшін GMP, сапаны бақылау және сапа үшін қауіптерді басқару қамтылатын, жан-жақты жетілдірілген және дұрыс қызмет атқаратын сапа жүйесі енгізіледі.

2. Сапаны басқару

2.2. Сапа үшін қауіптерді басқару

2.20. Сапа үшін қауіптерді басқару БФС сапасын бағалау, бақылау, ақпарат беру және қауіптеріне шолудың жүйеленген үдерісі болып табылады. Бұл үдеріс перспективті де, ретроспективті де атқарылады.

2.21. Сапа үшін қауіптерді басқару мыналарға кепілдік береді:

- қауіптерді бағалау ғылыми білімдерде, өндіріс тәжірибесінде негіз қалайды және нәтижесінде БФС тұтынушымен ақпарат алмасу арқылы емделушіні қорғауға байланысты;
- сапа үшін қауіптерді басқару үдерісін күшейту, қалыптастыру және құжат жүзінде ресімдеу деңгейі қауіптер деңгейімен шамалас.

Сапа үшін қауіптерді басқару үдерісі мен қолданудың мысалдары осы Стандарттың III бөлімінде келтірілген.

2.3. Сапа бөлімінің міндеттері

2.30. Сапа бөлімі (бөлімдері) сапаға қатысты барлық мәселелерді шешуге тартылады.

2.31. Сапа бөлімі (бөлімдері) өнім сапасына қатысы бар барлық құжаттарды қарастырып, келістіреді.

2.32. Тәуелсіз сапа бөлімінің (бөлімдерінің) негізгі міндеттерін басқа қызметтерге тапсыруға болмайды. Бұл міндеттер жазбаша түрде тапсырылады және мыналарды қамтиды (бірақ міндетті түрде осымен шектелмейді):

1) барлық БФС шығарылымына немесе ауытқуларына рұқсаттар беру. Өндіруші кәсіпорынның бақылау саласынан тыс пайдалануға арналған аралық өнімнің шығарылымына немесе ауытқуларына рұқсаттар беру;

2) бастапқы шикізаттың, аралық өнімнің, қаптау және таңбалау материалдарының шығарылымына немесе ауытқуларына рұқсаттар беру жүйесін қалыптастыру;

3) таратуға арналған БФС шығарылымына рұқсат беру алдында серия өндірісіне және үдерістің қатер шегіндегі сатыларына қатысты зертханалық бақылау құжаттары бойынша толтырылған жазбаларды тексеру;

4) қатер шегіндегі ауытқулар себептерін тексеруді қамтамасыз ету және оларды жою;

5) спецификацияларды және негізгі өндірістік нұсқаулықтарды келісу немесе бекіту;

6) аралық өнімнің немесе БФС сапасына ықпалын тигізуі мүмкін барлық рәсімдерді келісу немесе бекіту;

7) ішкі аудиттер (дербес инспекциялар) жүргізуді қамтамасыз ету;

8) келісім-шарт бойынша жұмыс істейтін аралық өнім мен БФС өндірушілерін мақұлдау;

9) аралық өнімнің немесе БФС сапасына зор ықпалын тигізетін өзгерістерді бекіту;

10) валидация жөніндегі хаттамалар мен есептерді қарастыру және бекіту;

11) сапаға байланысты шағымдар бойынша тексеру жүргізілуін және шешімдер қабылдануын қамтамасыз ету;

12) қатер шегіндегі құрылғының техникалық қызмет көрсету, калибрлеу және тексеру үшін пайдаланылатын жүйелердің тиімділігін растау;

13) бастапқы шикізат пен материалдардың тиісті сынақтарын және нәтижелердің құжатты ресімделуін қамтамасыз ету;

14) БФС және (немесе) аралық өнім сынақтарының қайта өткізілгені немесе жарамдылық мерзімдерінің өткені белгіленген күндерін растау үшін тұрақтылық деректерінің, сондай-ақ бұл мақсатқа сай келетін жағдайларда сақтау шарттарының болуын қамтамасыз ету;

15) өнім сапасына шолулар жасау.

2.4. Өндірістік қызметке қатысты міндеттер

Өндіріс қызметінің міндеттері жазбаша түрде көрсетіледі және мыналарды қамтиды, бірақ мұнымен шектелмейді:

1. бекітілген рәсімге сәйкес аралық өнім немесе БФС өндірісінің нұсқаулықтарын әзірлеу, қайта қарау, бекіту және тарату;

2. алдын ала бекітілген нұсқаулықтарға сәйкес БФС және, қажет болса, аралық өнім өндіру;

3. өнім сериясының өндірісі бойынша барлық жазбаларды қарау және олардың толтырылуы мен қол қойылуын растау;

4. өндіріс үдерісінің барлық ауытқуларының міндетті құжатталуын және оларға баға берілуін, сондай-ақ барлық қатер шегіндегі ауытқулардың тексерілуін және алынған қорытындылардың құжатты ресімделуін қамтамасыз ету;

5. өндірістік орынжайлардың тазалығын және, қажет болса, олардың зарарсыздандырылуын қамтамасыз ету;

6. қажетті калибрлеудің орындалуын, сондай-ақ жазбалардың жүргізілуі мен сақталуын қамтамасыз ету;

7. орынжайлар мен құрылғылардың қызмет көрсетуін, сондай-ақ жазбалардың жүргізілуі мен сақталуын қамтамасыз ету;

8. валидация хаттамалары мен есептерін тексеру мен келісуді қамтамасыз ету;

9. өнімге, үдеріске немесе құрылғыға қатысты ұсынылған өзгерістерді бағалау;

10. жаңа және, қажет болса, модернизацияланған орынжайлар мен құрылғылардың мамандандырылуын қамтамасыз ету.

2.5. Ішкі аудиттер, дербес инспекция

2.50. БФС өндірісінің осы Стандарт талаптарына сәйкестігін растау үшін бекітілген кестеге сай ішкі аудиттерді жүйелі өткізіледі.

2.51. Ішкі аудит нәтижелері және соңынан түзету әрекеттері құжат жүзінде ресімделеді және кәсіпорынның жауапты басшыларына мәлімет беріледі. Келісілген түзету шаралары уақытында және тиімді орындалады.

2.6. Өнім сапасына шолу жасау

2.60. Үдерістің тұрақтылығын растау үшін БФС сапасына жүйелі шолу жасалады. Сапаға шолулар, әдетте, жыл сайын жасалып, соңынан құжат жүзінде ресімделеді. Олар, кем дегенде, мыналарды қамтиды:

- қатер шегіндегі нүктелер бойынша өндіріс үдерісін бақылаудың және қатер шегіндегі көрсеткіштер бойынша БФС сынақтарының нәтижелеріне шолу;
- бекітілген спецификацияларға сәйкес келмейтін барлық сериялларға шолу;
- барлық қатер шегіндегі ауытқуларға немесе сәйкессіздіктерге және олармен байланысты тексерулерге шолу;
- үдерістерге немесе талдамалық әдістемеге енгізілген кез келген өзгерістерге шолу;
- тұрақтылықты зерттеу бағдарламасының нәтижелеріне шолу;
- сапаға байланысты барлық қайтаруларға, шағымдар мен қайтарып алуларға шолу;
- түзету әрекеттерінің дұрыстығына шолу.

2.61. Шолу нәтижелері түзету әрекеттерін немесе қайта валидациялау жүргізу қажеттілігін шешу үшін талданады және бағаланады. Түзету әрекеттерінің қажеттілігін негіздеу құжат жүзінде ресімделеді. Келісілген түзету әрекеттері уақытында және тиімді атқарылады.

3. Қызметкерлер

3.1. Қызметкерлер біліктілігін көтеру

3.10. Өндірушіде аралық өнім мен БФС өндірісін, сондай-ақ олардың өндірісін бақылауды жолға қою үшін сәйкесті білімі, даярлығы және (немесе) практикалық тәжірибесі бар қызметкерлердің жеткілікті саны болады.

3.11. Аралық өнім және БФС өндірісімен шұғылданатын барлық қызметкерлердің міндеттері нақты белгіленіп, жазбаша мазмұндалады.

3.12. Кем дегенде, қызметкер орындайтын нақты операцияларға, сондай-ақ қызметкердің функционалдық міндеттеріне қатысты осы Стандарттың талаптарына байланысты мәселелер бойынша білікті мамандарды тартумен қызметкерлерді оқыту жүйелі жүргізіледі. Оқыту жазбалары жүргізіледі, ал шолудың өзі мерзім сайын бағаланады.

3.2. Қызметкерлер гигиенасы

3.20. Қызметкер гигиена ережелерін қадағалайды.

3.21. Қызметкер өзінің өндірістік қызметіне сай келетін, құжатталған рәсімдерге сәйкес ауыстыратын таза киім киеді. БФС пен аралық өнімді контаминациядан қорғауға, қажет болса, бас, бет, қол және қол білезіктерін жабатын қосымша қорғағыш киім пайдаланылады.

3.22. Қызметкер аралық өніммен немесе БФС-пен тікелей жанасудан сақтанады.

3.23. Өндіріс аймақтарынан аулақтағы арнайы бөлінген аймақтарда ғана шылым шегуге, тамақтануға, сусын ішуге, сағыз шайнауға және тағам өнімдерін сақтауға болады.

3.24. Қызметкерлерде жұқпалы аурулар немесе дене беткейінің қорғалмаған бөліктерінде ашық зақымдар бар болса, оларды жұмысқа қатыстырмау керек, өйткені бұл орайда БФС сапасы қауіпке бейім. Анық ауру белгілері немесе терісінің ашық зақымданулары бар кез келген қызметкер (медициналық тексеру немесе бақылау нәтижелері бойынша) сауығып шыққанша немесе қызметкердің жұмысқа жіберілгені жөнінде медициналық қорытынды алынғанша орындау кезінде оның денсаулық жағдайы БФС сапасына қолайсыз әсерін тигізетін жұмыстан аулақтатылады.

3.3. Кеңес берушілер

3.30. Аралық өнім немесе БФС өндіру мен бақылау мәселелері бойынша кеңес берушілердің сәйкесті білімі, даярлығы, практикалық тәжірибесі немесе олар шешуге шақырылған мәселелер бойынша кеңес беру үшін олардың кез келген біріктірілімі болады.

3.31. Осы кеңес берушілердің жеке деректері, тұрғылықты мекенжайлары, мамандандырылуы және көрсететін қызметтерінің түрлері көрсетілетін есеп жүргізіледі.

4. Ғимараттар мен орын-жайлар

4.1. Жобалау және құрылыс

4.10. Аралық өнімді және БФС өндіріс кезінде пайдаланылатын ғимараттарды және орынжайларды өндіріс типі және сатысына сәйкес оларды тазарту, қарау және қызмет ету мүмкіндігін қамтамасыз ететіндей орналастырады, жобалайды және құрастырады. Орынжайларды ықтимал контаминацияны жоққа шығаратындай етіп жобалайды. Егер аралық өнім немесе БФС микробиологиялық көрсеткіштеріне қатысты спецификациялар орнатылған болса орынжайларды жағымсыз микробтық контаминация қаупін барынша шектей алатындай етіп жобалау керек.

4.11. Ғимараттар мен орынжайлар шатастырудың және контаминацияның алдын алу үшін жабдықты дұрыс орналастыру, материалдарды сақтау және орнын ауыстыру үшін жеткілікті түрде кең.

4.12. Егер жабдық (мысалы, жабық немесе оқшауланған жүйелер) материалдардың сенімді қорғанысын қамтамасыз етсе, онда ол орынжайдан тыс орналасады.

4.13. Ғимаратта және орынжайда материалдарды жылжыту және қызметкерлердің орнын ауыстыру шатастырудың және контаминацияның алдын алатындай түрде қарастырылған.

4.14. Келесі операциялар үшін нақты аймақтар немесе басқа да бақылау жүйелері анықталады:

- сынамаларды қабылдау, сәйкестендіру, сұрыптау және пайдалануға рұқсат берілгенге дейін немесе бас тартуға дейін келіп түсетін материалдардың карантині;
- шығаруға рұқсат берілгенге дейін немесе бас тартуға дейін аралық өнімді және БФС карантинде сақтау;
- аралық өнімді және БФС сынамаларын сұрыптау;
- бас тартылған материалдарды оларды жоғалтқанға дейін сақтау
- пайдалануға рұқсат етілген материалдарды сақтау;
- технологиялық операциялар;
- қаптау және таңбалау бойынша операциялар;
- зертханалық анализдер жүргізу.

4.15. Қызметкерлерді дайындау (қол жуу) және дәретхана бөлмелерінде жеткілікті түрде және онда тазалықты сақтау үшін қажетті орынжайлардың болуы қарастырылады. Оларға ыстық және суық су жүргізіледі, ішінде жуу құралдары, ауамен құрғатқыштар немесе бір реттік сүрткілер бар. Қолжуғыштар мен дәретхана бөлмелері өндірістік аймақтардан оқшауланған, бірақ қолжетімді. Киім ауыстыруға және қажет жағдайда душқа түсуге арналған орынжайлардың болуы қамтамасыз етіледі.

4.16. Зертханалық аймақтар (жұмыстар) өндірістік аймақтардан оқшауланған. Кейбір зертханалық аймақтар, атап айтқанда, өндіріс процесін бақылау үшін пайдаланылатын аймақтарға технологиялық процесс операциялары зертханалық өлшемдердің дәлдігіне, ал зертханалық жұмыстар технологиялық процеске, аралық өнімге немесе БФС жағымсыз ықпал көрсетпеген жағдайда орналастырады.

4.2. Инженернлік жүйелер

4.20. Өнім сапасына ықпал ететін барлық инженерлік жүйелер (мысалы, бу, газ, қысылған ауа, сонымен қатар жылыту, желдету және ауаны кондициялау жүйелері) квалификациядан өтеді, тиісті түрде бақыланады және егер жол берілген шектен асса шаралар қабылданады. Онда осы инженерлік жүйелердің сызбалары бар.

4.21. Қажет жағдайда желдетудің және ауаны сүзудің тиісті жүйелері, сонымен қатар сору құралдары қарастырылған. Бұл жүйелер контаминация және айқаспалы контаминация қаупін барынша азайтатындай түрде жобаланады және құрылады; олар сондай-ақ ауа қысымын бақылауға, микроорганизмдердің (егер қажет болса), тозаңдану, ылғалдылық және температураның болуына арналған жабдықпен жабдықталады, егер өндірістің аталған сатысы үшін талап етілсе. Ерекше назар БФС өндірістік ортаның ықпалына ұшырайтын аймақтарға аударылады.

4.22. Ауасы рециркуляцияланатын өндірістік алаңдарда контаминацияның және айқаспалы контаминацияның алдын алу шаралары қарастырылады.

4.23. Стационарлық құбырлар идентификациясы анық. Бұны жеке құбырларды таңбалаудың, тиісті құжаттаманың, комптютерлік бақылау жүйелерінің көмегімен немесе өзге тәсілдермен жасауға болады

. Құбырларды аралық өнімнің немесе БФС контаминация қаупінен аулақ болатындай түрде орналастыру керек.

4.24. Ағымдардың және ағындар ажырауының тиісті өлшемдері бар немесе егер қажет болса кері ағынды қайтаруға арналған құрылғысы бар.

4.3. Су

4.30. Өндіруші БФС өндірісінде пайдаланылатын су болжамдалған тағайындалуына сай келетінін растайды.

4.31. Егер басқа нұсқаулар болмаса өндірістік процесте пайдаланылатын су сапасы кемінде ауыз суға қойылатын талаптарға сай келуі тиіс.

4.32. Егер БФС сапасын қамтамасыз ету үшін ауыз су сипаттамалары судың химиялық және (немесе) микробиологиялық сипаттамаларына қойылатын қатаң талаптар жеткіліксіз және қажет болса суға физикалық (химиялық) қасиеттері, микроорганизмдер және (немесе) эндотоксиндердің судағы мөлшері үшін жол берілмейтін микроорганизмдердің жалпы саны бойынша тиісті спецификациялар әзірленеді.

4.33. Егер өндіруші өндірісте пайдаланылатын суды белгілі бір сапаға қол жеткізу үшін арнайы өңдеуге салса онда өңдеу процесі валидациядан өтеді және оны белгіленген шектерді ескере отырып бақылайды.

4.34. Егер өндіруші стерильді емес БФС-пен өз өнімін стерильді дәрілік препараттың алдағы өндірісіне пайдалануды көздесе немесе оның өнімі стерильді дәрілік препарат өндіру үшін жарамды деп сендірсе онда бөлудің және тазартудың соңғы сатыларында пайдаланылатын суға мониторинг жасалады және микроорганизмдер мен эндотоксиндер үшін жол берілмейтін микроорганизмдердің жалпы санына қатысты бақыланады.

4.4. Аймақтарды бөлу

4.40. Пенициллин немесе цефалоспорин сияқты сенсибилизацияланатын жоғары белсенді өнімнің өндірісін арнайы бөлінген өндірістік аймақтарды жүзеге асырады, онда ауаны өңдеуге арналған орынжайлар, жабдықтар және технологиялық жабдықтар кіреді.

4.41. Арнайы бөлінген өндірістік аймақтар сондай-ақ жұқпа жұқтыратын қасиеттері, жоғары фармакологиялық белсенділігі немесе уыттылығы бар заттар (мысалы, кейбір стероидтар немесе цитоуытты ісінуге қарсы дәрілер) үшін де қарастырылған, бұған валидацияланған белсенділікті жою және (немесе) тазарту процедуралары белгіленген және жүзеге асыралатын жағдайлар жатпайды.

4.42. Бір бөлінген аймақтан екінші аймаққа ауыстырылатын қызметкерлер, материалдар тарапынан болатын айқаспалы контаминацияның алдын алу бойынша тиісті шаралар әзірленеді және іске қосылады.

4.43. Гербицидтер және пестицидтер сияқты уыттылығы жоғары фармацевтикалық емес заттармен жасалатын кез келген технологиялық операциялар (оған қоса өлшеу, ұнтақтау немесе қаптау) БФС өндірісі үшін пайдаланылытан ғимараттарда және (немесе) жабдықта жүргізілмейді. Уыттылығы жоғары фармацевтикалық емес заттармен жұмыс және оларды сақтау БФС-тен бөлек жүзеге асырылады.

4.5. Жарықтандыру

4.50. Барлық аймақтарда тазарту, техникалық қызмет көрсету және операцияларды тиісінше жүргізу үшін тиісті жарықтандыру қамтамасыз етіледі.

4.6. Ағындар және қалдықтар

4.60. Ағындар, қалдықтар және ғимарат ішінде және сыртында сонымен қатар тікелей іргелес территорияда өңделген басқа да материалдар (мысалы, өндірістің қатты, сұйық және газ тәрізді жағымсыз өнімдері) қауіпсіздік пен санитариялық-гигиеналық нормалар сақтала отырып уақытында жойылуы тиіс. Қоқысқа арналған контейнерлер және (немесе) ағын құбырлары анық таңбаланған.

4.7. Санитариялық өңдеу және техникалық қызмет көрсету

4.70. Аралық өнімді және БФС өндіруде пайдаланылатын ғимараттарды тиісті түрде қарау, жөндеу және тазалықта ұстау керек.

4.71. Санитариялық өңдеу жүргізу үшін жауапкершілік анықталған, тазалық жүргізу графигі келтірілген, ғимараттар мен орынжайларды тазалауда пайдаланылатын жабдықтар мен материалдар тізілген жазбаша процедуралар әзірленеді.

4.72. Қажет жағдайда жабдықтың, бастапқы шикізаттың, қаптау және таңбалау материалдардың, аралық өнімнің және БФС контаминациясын болдырмау үшін кемірушілерге, инсектицидотерге, фунгицидтерге, фумиганттарға қарсы тиісті құралдарды және тазалау және дезинфекциялау құралдарын пайдалану бойынша жазбаша процедуралар әзірленеді.

5. Технологиялық жабдық

5.1. Жобалау және монтаж

5.10. Аралық өнімді және БФС өндіру кезінде пайдаланылатын жабдықтар тиісті конструкция, тиісті өлшемдер бар және өзінің тағайындалуына сәйкес және қызметкерлер тазалауды, дезинфекцияны (қажет жағдайда) және техникалық қызмет көрсетуді жүргізе алатындай түрде орналасады.

5.11. Шикізатпен, аралық өнімдермен және БФС жанасатын жабдықтардың беткейлері аралық өнімдердің және БФС сапасына ықпал етпейді және олардың сапа көрсеткіштерінің бекітілген спецификацияларда белгіленген жол берілетін мәндердің шегіне шығуына әкеледі.

5.12. Технологиялық жабдық квалификация кезінде белгіленген жұмыс диапазондары шегінде ғана пайдаланылады.

5.13. Негізгі жабдық (мысалы, реакторлар, сақтауға арналған ыдыстар) және аралық өнімдердің және БФС өндірісінде пайдаланылатын стационарлық технологиялық линиялар тиісті түрде сәйкестендіріледі.

5.14. Қыздыруға арналған майлағыштар, сұйықтықтар немесе хладагенттер сияқты жабдықты жұмыс істетуге қажетті кез келген олардың сапасын заттар бекітілген спецификацияларда белгіленген жол берілетін мәндердің шегінен өзгертпеу үшін аралық өніммен немесе БФС-пен жанаспайды. Бұл материалдардың пайдалану үшін олардың жарамдылығына ықпал ететін жағымсыз ықпалының жоқтығына көз жеткізу үшін бұл талаптан кез келген бұлтаруға бағалау жүргізіледі. Мүмкін болғанда азық-түлік өндірісіне арналған майлағыштар мен майларды пайдалану керек.

5.15. Мұны қолдануға болатын барлық жағдайларда жабық немесе герметикалық жабылатын жабдық пайдаланады. Ашық жабдық пайдаланғанда немесеоны ашқанда контаминация қаупін барынша азайту үшін сақтық шаралары қабылданады.

5.16. Онда пайдаланылатын жабдықтың сызбалар жиынтығы, сонымен қатар ораудың критикалық жүйелері (мысалы, бақылау-өлшеу құралдары, көмекші жүйелер) бар.

5.2. Техникалық қызмет көрсету және жабдықтарды тазалау

5.20. Жабдыққа профилактикалық техникалық қызмет көрсету оларды жүргізуге жауапкершілік анықталған бекітілген графиктерге және процедураларға сәйкес жүргізіледі.

5.21. Жабдықтарды тазалау және аралық өнімді және БФС өндіру кезінде оны пайдалануға алдағы рұқсат алу бойынша жазбаша нұсқаулықтар әзірленеді. Тазарту процедуралары операторлар кез келген типтегі жабдыққа жаңғыртылған және тиімті тәсілмен тазарту жүргізуі үшін жеткілікті түрде толық сипатталады. Бұл процедураларға мыналар кіреді:

жабдықты тазалауға жауапкершілік белгілеу;

тазарту графиктері, оған қоса (қажет жағдайда) санитариялық өңдеу графиктері;

тәсілдер мен материалдардың толық сипаттамасы, оған қоса жабдықты тазарту үшін пайдаланылатын жуу құралдарын дайындау;

тиісті тазартуды қамтамасыз ету үшін жабдықтың әрбір (қажет жағдайда) бірлігін бөлшектеу және жинақтау жөніндегі нұсқаулықтар;

алдыңғы серияның таңбалануын жою жөніндегі нұсқаулықтар;

жабдықты пайдалану алдында оны контаминациядан қорғау жөніндегі нұсқаулықтар;

жабдық тазартуды оны тікелей пайдалану алында тексеру тәртібі, егер бұл іс жүзінде мүмкін болса;

процестің аяқталуы мен жабдықты тазарту арасындағы уақыттың максималды аралығын белгілеу (қолданылатын болса).

5.22. Жабдықтар мен керек-жарақтарды тазартады, сақтайды және қажет жағдайда дезинфекцияға салады немесе контаминацияның немесе материалдың тасымалдануының алдын алу үшін стерилизациялайды, олар аралық өнімнің және БФС сапа көрсеткіштерінің спецификацияларда белгіленген шектерден шығуына әкеледі.

5.23. Үздіксіз технологиялық процеске немесе компаниялардың бір ғана аралық өнімнің немесе бір ғана БФС келесі серияларын өндіруіне арналған жабдық үшін тазартуды контаминанттардың

	жинақталуынан және тасымалдануынан (мысалы, ыдырау өнімдері немесе микроорганизмдердің жол берілмеген мөлшері) аулақ болу үшін белгілі бір уақыт аралықтарында жүргізеді. 5.24. Түрлі материалдар өндіру үшін пайдаланылатын жабдықты айқаспалы контаминацияны болдырмау үшін олардың ауысымы арасындағы аралықта тазартады. 5.25. Қалдықтарға қатысты жарамдылық критерийлері, сонымен қатар тазарту процедураларын және жуу құралдарын таңдау белгіленеді және негізделеді. 5.26. Жабдық тиісті түрде оның құрамы мен тазалық жағдайына байланысты таңбаланған.
	5.3. Калибрлеу 5.30. Аралық өнімнің немесе БФС сапасын қамтатамыз ету үшін критикалық мәнге ие бақылау-өлшеу және аналитикалық жабдықты (оның ішінде таразы, мониторингілеуге арналған құралдар) калибрлеу жазбаша нұсқаулықтарға және белгіленген графикке сәйкес жүргізіледі. 5.31. Калибрлеуді тиісті сертификатталған стандарттарға (егер ондайлар болса) дейін қадағаланатын стандарттарды пайдалану арқылы жүргізеді. 5.32. Калибрлеу жүргізу жазбалары сақталады. 5.33. Критикалық жабдықты калибрлеудің ағымдағы статусы оны тексеру үшін белгілі және қолжетімді. 5.34. Калибрлеу критерийлеріне сай келмейтін құралдар пайдаланылмайды. 5.35. Критикалық құралдарды калибрлеу бекітілген стандарттардан бас тартуды бұл оны соңғы сәтті калибрлеуден кейін аталған жабдықты пайдалану арқылы өндірілген аралық өнімнің және БФС сапасына ықпал етті ме соны анықтау үшін қарау керек.
	5.4. Компьютерленген жүйелер 5.40. GMP жататын компьютерленген жүйелерге валидация жүргізіледі. Валидацияның тереңдігі және масштабы компьютерленген жүйелерді қолданудың сан алуандығына, күрделілігіне және критикалылығына байланысты. 5.41. Монтаждаудың тиісті квалификациясы және жұмыс істеу квалификациясы компьютерлік жабдықтың және алға қойылған міндеттерді орындау үшін бағдарламалық жасақтаманың жарамдылығын көрсетеді. 5.42. Квалификацияланған нарыққа қойылған бағдарламалық жасақтама сол деңгейдегі сынақтарды жүргізуді талап етпейді. Егер бұрыннан бар жүйе орнату уақытында валидациядан өтпесе, тиісті құжаттама болған жағдайда ретроспективтік валидация жүргізуге болады. 5.43. Компьютерленген жүйелерде деректерге заңсыз рұқсаттың немесе деректерді өзгертудің алдын алу үшін жеткілікті бақылау деңгейі болуы. Деректерді жоғалтудан қорғанысты қарастыру керек (мысалы, компьютерді өшіру кезінде). Кез келген деректердің өзгерісі, деректерді соңғы енгізу, оларды кім және қашан жасағаны туралы ақпарат тіркеледі. 5.44. Компьютерленген жүйелерді пайдалану және техникалық қызмет көрсету бойынша жазбаша процедуралар болуы қажет. 5.45. Егер критикалық деректер қолмен енгізілсе оларды енгізу дәлдігін қосымша тексеру қарастырылады. Мұндай тексерісті екінші оператор немесе жүйенің өзі орындайды. 5.46. Аралық өнімнің және БФС сапасына, жазбалардың немесе сынақ нәтижелерінің сенімділігіне ықпал етуі мүмкін компьютерленген жүйелердің жұмысындағы ақаулықтар құжатпен ресімделеді және талқыланады. 5.47. Компьютерленген жүйелердегі өзгерістерді осуществляют в соответствии с өзгертулер енгізу процедураларына сәйкес жүзеге асырады, оларды ресми санкциялайды, құжатпен ресімдейді және тестілейді. Барлық өзгерістердің жазбалары, оған қоса компьютерлік жабдықтың, бағдарламалық жасақтаманың және жүйенің басқа да критикалық компоненттерінің модификациясы және жетілдірілуі сақталады. Бұл жазбалар жүйенің валидацияланған күйде сақталатынының дәлелі болып табылады. 5.48. Егер жүйенің ақаулығы немесе істен шығуы жазбалардың тұрақты жойылуына апарса ақпаратты резервтік көшірмелеу жүйесін қарастырады. Барлық компьютерленген жүйелерде деректердің қорғанысын қамтамасыз ететін құралдар қарастырылады. 5.49. Компьютерлік жүйеге қосымша ретінде басқа тәсілмен де деретердің жазбасына жол беріледі.
6.	**Құжаттама және жазбалар**

6.1. Құжаттама жүйесі және спецификациялар

6.10. Аралық өнімнің немесе БФС өндірісіне қатысы бар барлық құжаттарды жазбаша процедураларға сәйкес құрастырады, тексереді, бекітеді және таратады. Бұл құжаттар жазбаша немесе электрондық түрде ресімделеді.

6.11. Барлық құжаттаманың берілуін, қайта қаралуын, алмастырылуын немесе алып тасталынуын олардың алдыңғы нұсқалары туралы мәліметтерді сақтау арқылы бақылайды.

6.12. Барлық тиісті құжаттарды сақтау жүйесі ұйымдастырылады (мысалы, әзірлеу туралы есептер, масштабтау туралы есептер, технологияларды беру туралы есептер, процесті валидациялау туралы есептер, оқыту жазбалары, өндіріс жазбалары, бақылау және өткізу жазбалары бойынша құжаттар). Бұл құжаттардың сақтау мерзімдері көрсетіледі.

6.13. Өндіріс, бақылау және бөлу бойынша барлық жазбалар серияның жарамдылық мерзімі өткеннен кейін кемінде 1 жыл сақталады. БФС қайта сынау деректерін қамтитын жазбаларды сериялары толық өткізгеннен кейін кемінде 3 жыл сақтайды.

6.14. Жазбаларды операцияларды орындағаннан кейін бірден осы үшін арнайы тағайындалған орындарда өшпейтін сиямен жасайды; жазбаны жасаған тұлға белгіленеді. Жазбалардағы түзетулерге дата және қол қойылады; оларжазьаны бастапқы күйінде оқуға кедергі келтірмейді.

6.15. Сақтау кезеңі ішінде жазбалардың түпнұсқалары немесе көшірмелері бұл жазбаларда сипатталған жұмыстар жүзеге асырылған кәсіпорында жеңіл қолжетімді. Сондай-ақ электрондық немесе басқа құралдардың көмегімен басқа сақтау орындарынан жазбаларды жылдам алуға жол беріледі.

6.16. Спецификацияларды, нұсқаулықтарды, процедураларды және жазбаларды түпнұсқа күйінде немесе фотокөшірме, микрофильмдер, микрофиштер сияқты көшірме түрінде немесе түпнұсқалық жазбаларды дәл көрсететін басқа формаларда сақтауға болады. Егер түпнұсқаны кішірейту тәсілдері, мысалы микрофильмдеу немесе электрондық жазбалар пайдаланылса онда тиісті есептегіш жабдық бар, сонымен қатар басып шығарылған көшірмелерді дайындауға арналған құралдар бар.

6.17. Бастапқы шикізатқа, аралық өнімге (қажет болса), БФС және қаптауға және таңбалауға арналған материалдарға құжатты түрде спецификациялар әзірлеу және ресімдеу қажет. Қосымша материалдар, төсемелер немесе аралық өнімнің немесе БФС өндірісі барысында пайдаланылатын сапа үшін критикалық болуы мүмкін басқа материалдар сияқты кейбір басқа материалдарға спецификациялар керек болуы мүмкін. Өндіріс процесінде бақылау үшін тиімділік критерийлері белгіленеді және құжатпен ресімделеді.

6.18. Егер құжаттарда электронды қол қою пайдаланылса онда олар сәйкестендіріледі және қорғалады.

6.2. Жабдықты тазарту және пайдалану жазбалары

6.20. Негізгі жабдықты пайдалану, тазарту, санитариялық өңдеу және (немесе) стерилизациялау, сонымен қатар техникалық қарау жазбаларында мыналар көрсетіледі: дата, уақыт (қажет жағдайда), өнім атауы, осы жабдықта өндірілген өнімнің әрбір сериялarының нөмірі, сонымен қатар тазартуды және техникалық қарауды жүргізген тұлға.

6.21. Егер аралық өнімнің немесе БФС бір аталымын өндіру үшін арнайы тағайындалған болса және осы аралық өнімнің немесе БФС сериялары қадағаланатын тізбекте жүргізілетін болса жабдықты тазарту және пайдалану жазбаларын жеке-жеке жасау талап етілмейді. Арнайы тағайындалған жабдықтың пайдаланған жағдайда оны тазарту, техникалық қарау және пайдалану жазбалары сериянын дерекнамасы немесе жеке құжат болып табылады.

6.3. Бастапқы шикізатқа, аралық өнімдерге, БФС таңбалауға және қаптауға арналған материалдарға арналған жазбалар

6.30. Келесі деректерді қамтитын бастапқы шикізатқа, аралық өнімдерге, БФС таңбалауға және қаптауға арналған материалдарға жазбалар жүргізу қажет:

өндірушінің атауы, иденти бастапқы шикізаттың, аралық өнімдердің, БФС таңбалауға және қаптауға арналған материалдардың әрбір сериясының әрбір жеткізілімінің сәйкестендірілуі және мөлшері; жеткізушінің атауы; жеткізушінің бақылау нөмірі (нөмірлері) (белгілі болса) немесе басқа сәйкестендіру нөмірі; қабылдау кезінде берілген нөмір және қабылдау датасы;

барлық жүргізілген сынақтардың немесе тексерістердің нәтижелері және олардың негізінде жасалған қорытындылар;

бастапқы шикізатты және материалдарды пайдалану қадағаланған жазбалар;

БФС таңбалауға және қаптауға арналған материалдарды белгіленген спецификацияларға сәйкестігіне бағалау және тексеру бойынша құжаттама;

бас тартылған бастапқы шикізатқа, аралық өнімдерге, БФС таңбалауға және қаптауға арналған материалдарға қатысты соңғы шешім.

6.31. Олармен салыстыру үшін шығарылатын заттаңбалардың бекітілген заттаңба үлгілері сақталады.

6.4. Негізгі технологиялық нұсқаулықтар

6.40. Біртектілікті қамтамасыз ету үшін бір ғана тұлға қолын және күнін қойған, сонымен қатар сапа бөлімінің маманы тәуелсіз тексерген қол қолын және күнін қойған аралық өнімнің және БФС әрбір түрі үшін сериядан серияға негізгі технологиялық нұсқаулықтар әзірленеді.

Негізгі технологиялық нұсқаулықтарда қамтылған ақпарат өндірістік регламентке қосылуы мүмкін.

6.41. Негізгі технологиялық нұсқаулықтарға мыналар кіреді:

шығарылатын аралық өнімнің және БФС және стадии технологиялық процесс сатысының атауы, сонымен қатар, егер қолданылса, құжаттың тиісті коды;

атаулары және идентификация жүргізу және сапаның кез келген арнайы көрсеткіштерін анықтау үшін жеткілікті спецификалық кодтары көрсетілген бастапқы шикізаттың және аралық өнімнің толық тізбесі;

өлшем бірлігі көрсетілген пайдаланылатын шикізаттың немесе аралық өнімнің әрбір атауының санын немесе арақатынасын дәл көрсету. Егер мұндай мөлшер бекітілген болып табылмаса онда технологиялық процесс сериясының әрбір өлшемі және режимі үшін есептесу жасау қажет. Егер негізделсе көрсетілген мөлшерден бас тартуды келтіру керек;

технологиялық процесті жүзеге асыру орны және бұл ретте пайдаланылатын негізгі технологиялық жабдық;

толық технологиялық әрекеттер, оның ішінде:

сақталуы тиіс тізбектілік;

процесс параметрінің пайдаланылатын диапазоны;

қажет болғанда тиімділік критерийлері көрсетілген өндіріс процесіндегі сынамаларды сұрыптау және бақылау жөнідегі нұсқаулар;

технологиялық процестің жеке сатыларының және (немесе) тұтастай бүкіл процестің аяқталуының ең соңғы мерзімдері;

процестің тиісті сатыларында немесе белгілі бір уақытта өнімнің күтілетін шығу диапазондары;

айрықша нұсқаулар және сақталатын сақтық шаралары немесе қажет болғанда оларға қатысты тиісті айқаспалы сілтемелер;

пайдалануға жарамдылығын қамтамасыз ету үшін аралық өнімді немесе БФС, оған қоса таңбалауға және қаптауға арналған материалдарды сақтау жөніндегі нұсқалықтар, сонымен қатар мақсатқа сәйкес болғанда мерзімдері көрсетілген ерекше сақтау шарттары.

6.5. Өндіру және сериялар сапасын бақылау бойынша жазбалар немесе серияға арналған дерекнама

6.50. Әрбір аралық өнім және БФС үшін өнім сериясының дерекнамасына жиналған өндіру және сапаны бақылау бойынша жазбалар дайындалады, оған әрбір серияны өндіру және сапасын бақылау туралы толық ақпарат кіреді. Өндіріс бойынша жазбалар енгізу үшін берілетін форма технологиялық нұсқаулыққа сай келеді және өзекті нұсқасы болып табылады. Егер сериялар өндіру бойынша жазбалар енгізу формасы технологиялық нұсқаулықтың жеке бөлігі негізінде құрастырылған болса онда мұндай құжат пайдаланылатын қолданыстағы технологиялық нұсқаулыққа сілтемені қамтиды.

6.51. Жазбаларға арналған формалар нақты серия нөмірі және сәйкестендіру нөмірі көрсетіліп нөмірленген, берілу кезінде күні және қолы қойылған. Үздіксіз өндіріс кезінде өнім коды, сонымен қатар шығарылу датасы мен уақыты серияның соңғы нөмірі берілгенге дейін бір мәнді идентификаторлар ретінде қызмет етеді.

6.52. Өндіру және сапаны бақылау жазбаларында (серияға арналған дерекнама) әрбір маңызды технологиялық саты аяқалғаннан кейін мыналар көрсетіледі:

датасы, және қажет болса уақыты;

негізгі пайдаланылатын жабдықты көрсету (мысалы, реакторлар, кептіргіштер, диірмен және т.б.);

әрбір серияның спецификалық идентификациясы, оған қоса массасы, өлшем бірлігі, бастапқы шикізат сериясының, аралық өнімнің немесе өндіріс барысында қайта өңдеуден өткен кез келген материалдардың нөмірі;

процестің критикалық параметрлерінің тіркелген фактілік нәтижелері;

сынамаларға жүргізілген кез келген сұрыптау туралы деректер;

жұмыс кезінде әрбір критикалық сатыны орындаған, сонымен қатар тікелей қадағалауды немесе тексерісті жүзеге асырған тұлғалардың қолы;

өндіру және зертханалық сынақтар процесіндегі сынақ нәтижелері;

тиісті сатыларда немесе белігілі бір уақыттағы фактілік шығу;

аралық өнімді немесе БФС қаптау жәнетаңбалау сипаттамасы;

сату үшін өндірілген болса БФС немесе, аралық өнімге арналған заттаңба үлгісі;

кез келген байқалған бас тарту, оның бағалануы, жүргізілген тексеру (қажет жағдайда) туралы ақпарат немесе, егер тиісті құжаттарды жеке сақтаса мұндай тексеріске сілтеме;

шығаруға рұқсат беру кезіндегі бақылау нәтижелері.

6.53. Критикалық бас тартуларды тексеру немесе аралық өнімнің немесе БФС серияларының олардың спецификацияларына сәйкессіздігі кезінде сақталатын жазбаша процедуралар әзірленеді. Мұндай тексеріс аталған сәйкессіздіктер немесе ба тартулар қатысы бар басқа серияларға да қолданылады.

6.6. Зертханалық бақылау жазбалары

6.60. Зертханалық бақылау жазбаларына белгіленген спецификацияларға және стандарттарға сәйкестігін растау үшін жүргізілген барлық сынақтар барысында алынған деректер туралы толық ақпарат, оған қоса зерттеулер және сандық анықтамалар кіреді, атап айтқанда:

сынақ жүргізу үшін алынған үлгілердің сипаттамасы, оған қоса бастапқы шикізаттың атауы немесе дереккөздің атауы, серия нөмірі немесе басқа өзіне тән код, сынамалардың сұрыпталған күні және қолдануға болатын жерде сынақтар жүргізу үшін ұсынылған үлгілер саны және олардың алынған күні;

сынақтардың әрбір пайдаланылатын тәсілінің немесе осындай тәсілге сілтеменің сипаттамасы;

үлгі массасын немесе сипатталған тәсілге сәйкес әрбір сынақ үшін пайдаланылатын үлгіге арналған басқа өлшем брілікті көрсету; стандартты үлгілерді, реактивтерді және стандартты ерітінділерді немесе тиісті айқаспалы сілтемелерді дайындау және сынау туралы деректер;

зертханалық құралдардың көмегімен алынған графиктерге, кестелерге және спектрлерге тоықтыру ретінде әрбір сынақ барысында алынған, нақты зат және сынаққа тиесілі серия үшін тиісті түрде сәйкестендірілген барлық бастапқы деректердің толық жазбалары;

сынақ жүргізуге байланысты орындалған барлық есептердің жазбалары, оған қоса, мысалы, өлшем бірліктері, қайта есептеу (затқа шаққандағы) коэффициенттер және эквиваленттілік факторлары;

сынақ нәтижелерін және олардың белгіленген тиімділік критерийлеріне сәйкестігін баяндау;

әрбір сынаққа қол қойған тұлғаның қолы және олардың жүргізілген күні (күндері);

датасы және жазба түпнұсқаларының дәлдігіне, толықтығына және белгіленген стандарттарға сәйкестігіне қатысты тексерілгенін растайтын екінші тұлғаның қолы.

6.61. Мыналар көрсетілген толық жазабаларды жүргізу керек:

белгіленген аналитикалық әдістемелердің кез келген өзгерістері;

зертханалық жабдықтардың, аппараттардың, өлшеу құралдарының және тіркегіш құрылғылардың кезеңдік калибрленуі;

тұрақтылыққа қатысты БФС барлық сынақтары;

спецификациялардан бас тарту нәтижелерін тексеру.

6.7. Өндіру және сериялар сапасын бақылау бойынша шолу немесе серияға арналған дерекнама

6.70. Аралық өнімнің немесе БФС белгіленген спецификацияларға сәйкестігін анықтау үшін сериялады шығаруға рұқсат алу алдында немесе оларды өткізу алдында жазбаша процедуралар әзірлеу керек, қаптауды және таңбалауды қоса оны сериялады өндіру және зертханалық бақылау бойынша жазбаларды шолу және бекіту кезінде басшылыққа алу қажет.

6.71. Сериялады өндіру және критикалық сатыларды зертханалық бақылау бойынша жазбалар шығаруға рұқсат алу алдында немесе БФС әрбір сериясын өткізу алдында сапа бөлімінің (бөлімдерінің

) тексеру және растауы тиіс. Критикалық емес процесс сатылары үшін өндіру және зертханалық бақылау бойынша жазбаларды сапа бөлімі (бөлімдері) бекіткен процедураларға сәйкес өндірістік бөлімнің немесе басқа да бөлімшелердің білікті мамандары тексереді.

6.72. Барлық бас тартулар, спецификация нәтижелерін тексеру және бас тарту туралы есептер осы серияның шығуына рұқсат алу алдында серияны өндіру және бақылау бойынша жазбаларды (серияға арналған дерекнама) шолу процесінде бағаланады.

6.73. Сапа бөлімі (бөлімдері) өнім өндірушінің бақылау шегінен тыс жеткізуге арналған жағдайларды қоспағанда өндірістік бөлімге аралық өнімді пайдалануға рұқсат беруге қатысты міндеттер мен құзіреттерді тапсырады.

7. Материалдармен жұмыс істеу

7.1. Жалпы бақылау

7.10. Мұнда қабылдауды, сәйкестендіруді, карантинге жіберуді, сақтауды, қолдануды, сынамаларды сұрыптауды, сынақтар жүргізуді, сонымен қатар материалдарды мақұлдауды немесе бас тартуды сипаттайтын жазбаша процедуралар бар.

7.11. Аралық өнімді және (немесе) БФС өндірушілерінде сапа үшін критикалық болатын материалдардың жеткізушілерін бағалау жүйесі бар.

7.12. Материалдарды жеткізуді келісілген спецификацияларға сәйкес сапа бөлім(дері)і бекіткен жетркізушілер жүзеге асырады.

7.13. Егер критикалық материалдардың жеткізушілері оның өндіріуші болмаса онда аралық өнімнің және (немесе) БФС өндірушісі бұл материалдарды өндірушісінің атауын және мекенжайын білуі тиіс.

7.14. Критикалық материалдардың жеткізушісін алмастыруды осы Стандарттың 3-бөлімі 13-тарауына сәйкес жүргізеді.

7.2. Қабылдау және карантин

7.20. Алу кезінде және қабылдау алдында материалдар салынған әрбір контейнерді немесе контейнерлер тобын таңбалаудың дұрыстығына (оған қоса жеткізуші ме тапсырыс беруші пайдаланатын атаудың сәйкестігін, егер оларда айырмашылық болса) және контейнерде бүлінудің, бүлінген пломбалардың болуына, бөгде адамның араласуына немесе контаминацияға қатысты визуалды түрде тексереді. Материалдарды сынамаларыды сұрыптағанға, тексергенге және сынақтар жүргізгенге дейін және оны пайдалануға рұқсат алғанға дейін карантинде ұстау керек.

7.21. Келіп түскен материалдарды қолда бар запастармен (мысалы, еріткіштермен немесе жинақтау бункерлеріндегі запастармен) араластырғанға дейін оларды қажетті сынақтардан өткен және егер қолданылса пайдалануға рұқсат берілген осы материалдарға қойылатын талаптарға сай келетін ретінде білгілеу керек. Келіп түскен материалдарды қолда бар қорға қате жүктеудің алдын алу процедураларын әзірлеу қажет.

7.22. Оған арнайы тағайындалмаған ыдыстарда жүзеге асырылатын болса ангро жеткізілімінің айқаспалы контаминациясы болу мүмкіндігін жою керек. Мұны растау үшін бір немесе бірнеше төмендегі дәлелдер пайдаланылады:

тазартылғанын растайтын құжаттың болуы;

қоспа іздерінің болуына қатысты сынақ;

жеткізушіні аудиттеу.

7.23. Сақтауға арналған үлкен ыдыстар және оларға қосымша құбырлар, толу және босау линияларында тиісті таңба бар.

7.24. Әрбір контейнерді немесе материалдар салынған контейнерлер тобын (материалдар сериясын) өзіне тән кодының, серия нөмірінің немесе қабылдау кезінде берілген нөмірдің көмегімен сәйкестендіреді. Бұл нөмір әрбір серияның орналасқан жерін тіркеу кезінде пайдаланылады. Әрбір серияның статусын сәйкестендіру жүйесі бар.

7.3. Сынамаларды сұрыптау және өндіруге келіп түскен материалдарға сынақ жүргізу

7.30. Материалдардың әрбір сериясының түпнұқалылығын (сәйкестендірілуін) растау үшін осы Стандарттың 7.32-тармағында көрсетілген материалдардан басқа кемінде бір сынақ жүргізеді. Егер өндірушіде жеткізушілердің бағалу жүйесі болса онда басқа сынақтар жүргізудің орнына жеткізушінің анализ сертификатын пайдалануға болады.

7.31. Жеткізушіні бекіту процедурасына өндірушінің спецификацияларға (мысалы, алдыңғы жеткізілімдердің сапасы туралы деректер) сай келетін материалдарды үнемі жеткізу қабілетін бағалау кіреді. Кіріс бақылауында сынақтар көлемін қысқарту кезінде кемінде үш серияға толық анализ жүргізіледі. Белгілі бір уақыт аралығында толық анализ жүргізіледі және оның нәтижелерін жеткізушінің анализ сертификатындағы деректермен салыстырады. Анализ сертификаттарының деректер сенімділігі тұрақты түрде тексеріледі.

7.32. Технологиялық қоспаларға, қауіпті немесе уыттылығы жоғары шикізатқа, басқа да арнайы материалдарға немесе тапсырыс берушінің бақылауымен басқа бөлімшеге жіберілетін материалдарға осы материалдардың белгіленген талаптарға сәйкетілігін растайтын өндірушінің анализ сертификаты болған жағдайда бақылау жүргізу талап етілмейді. Бұл материалдардың сәйкестендірілуін контейнерлерді, заттаңбаларды визуады тексеру және серия нөмірлерін тіркеу жолымен жүргізеді. Мұндай материалдарды бақылаудың жоқтығы сол жерде негізделеді және құжатпен ресімделеді.

7.33. Сынамалар материалдардың өздері сұрыпталған сериялары үшін репрезентативті болып табылады. Сынамаларды сұрыптау әдістемелерінде сынамаларды сұрыптау қажет контейнерлер саны және контейнердің сынама алынатын бөлігі, сонымен қатар әрбір контейнерден сұрыпталатын материалдар саны анықталады. Сынамаларды сұрыптауға арналған контейнерлер саны және сынамалар өлшемі сынамаларды сұрыптау жоспарында көрсетіледі, онда материалдардың критикалылығы, материал қасиеттерінің өзгергіштігі, сапаға қатысты жеткізушімен алдыңғы жұмыс тәжірибесі, сонымен қатар анализ үшін қажет саны ескеріледі.

7.34. Сынамаларды сұрыптауды белгілі бір орындарда және сұрыпталған сынамалардың және басқа материалдардың контаминациясына жол бермеуге арналған нұсқаулықтарға сәйкес жүргізу қажет.

7.35. Сынамалар алынатын контейнерлерді абайлап және баяу ашады және сынаманы сұрыптағаннан кейін қайта жабады. Оларды сынамаларды сұрыптау фактісін көрсету үшін таңбалайды.

7.4. Сақтау

7.40. Материалдарды пайдалану және оларды сақтау олардың бұзылуын, контаминациясын және айқаспалы контаминациясын болдырмайтын түрде орындалады.

7.41. Фибрлік барабандарда, қаптарда немесе жәшіктерде сақталатын материалдарды еденде орналастырмайды және қажет жағдайда тазарту және тексеру мүмкіндігін беретіндей түрде қояды.

7.42. Материалдарды олардың сапасына жағымсыз әсер көрсетпейтін шарттарды және кезең ішінде сақтайды; әдетте, бірінші болып тсүкен материалдардың бірінші кезекте пайдаланылуын қадағалау керек.

7.43. Тиісті контейнерлердегі кейбір материалдар сәйкестендіретін заттаңбалар анық оқылатын, ал контейнерлер ашу және пайдалану алдында тиісті түрде тазаланатын жағдайда орынжайдан тыс сақталады.

7.44. Бас тартылған материалдар таңбаланады және өндірісте рұқсатсыз пайдалануды болдырмау үшін карантинде бақылауда болады.

7.5. Қайта бағалау

7.50. Қажетінше материалдар оларды пайдалану үшін жарамдылығын анықтау үшін қайта бағалаудан өтеді (мысалы, ұзақ сақтаудан немесе жылудың немесе ылғалдың ықпалынан кейін).

8. Технологиялық процесс және өндіріс процесіндегі бақылау

8.1. Технологиялық операциялар

8.10. Аралық өнім және БФС өнлдіруге аранлған бастапқы шикізатты оны пайдалану үшін жарамдылығына ықпал етпейтін тиісті шарттарда таразылау немесе өлшеу керек. Таразыда және көлемді өлшеуге арналған құрылғыларда арнаулы пайдаланылуына келетін дәлдігі болуы қажет.

8.11. Егер бастапқы шикізатты технологиялық операцияларда алдағы пайдалану үшін бірнеше порцияға бөліп тастаса, бастапқы шикізат түсетін контейнер осы үшін жарамды болып табылады және келесі ақпарат көрініс табатындай таңбаланады:

бастапқы шикізаттың атауы және (немесе) оның коды;

қабылдау кезінде берілген нөмір немесе бақылау нөмірі;

жаңа контейнердегі бастапқы шикізаттың массасы немесе көлемі;

қажет жағдайда қайта бағалау және қайта сынақ жүргізу датасы.

8.12. Таразылау, өлшеу немесе бөлу бойынша критикалық операцияларға қадағалау белгіленеді және олардың орындалуы расталады немесе олардың баламалы бақылауына ұшырайды. Бастапқы шикізатты пайдалану алдында өндіріс бойынша қызметкерлер іс жүзінде аталған аралық өнім немесе БФС үшін серияны өндіру бойынша жазбаларға арналған формада көрсетілген шикізат болып табылатын көз жеткізеді.

8.13. Кез келген басқа критикалық технологиялық операцияларға қадағалау белгіленеді немесе олардың баламалы бақылауы жасалады.

8.14. Технологиялық процестің белгілі бір сатыларында фактілік шығарылымдарды күтілетіндермен салыстыру керек. Күтілетін шығарылымдар және тиісті шектер бұрынырақ жүргізілген зертханалық, тәжірибелік немесе өндірістік деректер негізінде анықталады. Процестің критикалық сатылармен байланысты күтілетін шығарылымдардан бас тарту себептері тиісті сериялардың сапасына олардың ықпалын немесе ықтимал ықпалы анықтау үшін тексеріледі.

8.15. Кез келген бас тарту құжатпен ресімделеді және түсіндіріледі. Кез келген критикалық бас тарту тексеріледі.

8.16. Жабдықтың негізгі бірліктерінің технологиялық статусы не жабдықтың нақты бірліктерінде не тиісті құжаттамада не компьютерлік бақылау жүйелерін пайдалану арқылы не осындай тәсілдердің көмегімен көрсетіледі.

8.17 Қайта өңдеуге немесе қайта жасауға арналған материалдар рұқсатсыз пайдаланылуын болдырмау үшін тиісті түрде бақыланады.

8.2. Операцияларды орындау уақытының шектелуі

8.20. Егер технологиялық нұсқаулықтарда уақыт шектеулері орнатылған, аралық өнімнің және БФС сапасын қамтамасыз ету үшін оларды сақтау керек. Бұл шектеулерден бас тартулар құжатпен ресімделеді және олардың бағалауы жүргізіледі. Мұндай шектеулер параметрлердің белгіленген мәндеріне жеткенге дейін технологиялық процесті жүргізгенде талап етілмеуі мүмкін (мысалы, pH қажетті мәніне жету, гидрогенизация, алдын ала белгіленген параметр шамасына дейін кептіру), өйткені реакцияның немесе процесс сатысының аяқталуы сынамаларды сұрыптау және өндіріс процесінде сынақ жүргізу арқылы анықталады.

8.21. Әрі қарай өңдеуге араналған аралық өнімді оны әрі қарай пайдаланылуы үшін жарамдылығын қамтамасыз ететін жағдайларда сақтайды.

8.3. Сынамалдарды сұрыптау және өндіріс процесіндегі бақылау

8.30. Аралық өнімнің және БФС сапа көрсеткіштерінің тұрақсыздық себебі болып табылатын процестің сатыларын орындауды бақылау және процесті мониторингілеу бойынша жазбаша нұсқаулықтар әзірленеді. Өндіріс процесінде бақылау жүргізу тәртібі және тиімді тиімділік критерийлері әзірлеу сатысында алынған ақпарат негізінде немесе алдыңғы өндіріс тәжірибесінде анықталады.

8.31. Тиімділік критерийлері, сынақтардың типі мен көлемі шығарылатын аралық өнімнің және БФС табиғатына, процестің реакциясына немесе сатысына және технологиялық процестің өнім сапасының тұрақсыздығына ықпалына байланысты. Процестің бастапқы сатыларында өндіру процесінде бақылау қатаңдығын төменірек етіп жүргізуге жол беріледі, ал процестің соңғы сатыларында (мысалы, бөліп шығару және тазарту сатылары) бақылау қатаңырақ болады.

8.32. Өндіру процесіндегі бақылаудың критикалық сатылары (және критикалық процестер мониторингі), оған қоса бақылау нүктелері және тәсілдері жазбаша түрде баяндалады және сапа бөлімімен бекітіледі.

8.33. Өндіру процесіндегі бақылауды өндіріс бойынша білікті маман жүзеге асырады және процесті түзету сапа бөлімінің алдын ала санкциясынсыз жүргізіледі, егер мұндай түзету сапа бөлімі бекіткен ертерек белгіленген шектерде жүргізілсе. Барлық сынақтар және олардың нәтижелері сериялар бойынша жазбалардың бөлігі ретінде толығымен құжаттай ресімделеді (серияға арналған дерекнама).

8.34. Аралық өнімді және БФС өндіру процесінде болып табылатын материалдар үшін сынамаларды сұрыптау тәсілдері жазбаша нұсқаулықтарда келтіріледі. Сынама сұрыптау жоспарлары және әдістемелер сынамаларды сұрыптаудың ғылыми негізделген тәртіпте базаланады.

8.35. Өндіру процесінде сынамаларды сұрыптау сұрыпталған материалдың және басқа аралық өнімнің немесе БФС контаминациясын болдырмауды қарастыратын процедураларды пайдалану арқылы

	жүзеге асырылады. Сұрыптаудан кейін үлгілердің тұтастығын сақтауды қамтамасыз ететін процедуралар әзірленеді. 8.36. Процесті мониторингілеу және (немесе) түзету мақсатында жүзеге асырылатын өндіріс процесінде сынақтар жүргізгенде, әдетте, спецификацияларға сәйкессіздік жағдайларын тексеру талап етілмейді.
	8.4. Аралық өнімнің немесе БФС серияларын араластыру 8.40. Араластыру біртекті аралық өнім немесе БФС алу үшін бір спецификация шеңберінде заттарды біріктіру процесі ретінде анықталады. Бір ғана серияның бөлшектерін өндіру процесінде араластыру (мысалы, кристаллизация кезінде алынған бір сериядан центрифуганың бірнеше жүктемелерін біріктіру) немесе алдағы өңдеу үшін түрлі сериялардың бөлшектерін біріктіру технологиялық процестің бөлшегі болып есептеледі және араластыру ретінде қарастырылмайды. 8.41. Спецификация талаптарына сай келмейтін серияларды спецификацияларға сәйкестікті қамтамасыз ету мақсатында басқа сериялармен араластыруға жол берілмейді. Қоспаның құрамына кіретін әрбір серия белгіленген технология бойынша өндіріледі, жеке сыналады және араластыру алдында белгіленген спецификацияларға сай келуі тиіс. 8.42. Араластырыу операциялары тиімді, атап айтқанда, мыналар үшін: серия көлемін ұлғайту үшін шағын сериларды араластыру; бірыңғай серия алу үшін бір ғана аралық өнім яғни бөлінген заттың аздаған мөлшеріне қатысты немесе бір ғана БФС серияларының қалдықтарын араластыру. 8.43. Араластыру процестерін тиісті түрде бақылайды және құжатпен ресімдейді. Араластыру нәтижесінде алынған серияны, қолданылатын жерде белгіленген спецификацияларға сәйкестігіне сынақтарға салады. 8.44. Серияға жататын араластыруды сипаттайтын жазбалар (серияға арналған дерекнама) қоспа жасалған жеке сериялардың кері қадағалану мүмкіндігін қамтамасыз етуі қажет. 8.45. БФС физикалық сипаттамалары критикалық болып табылатын жағдайларда (мысалы, қатты дәрілік түрлерді немесе ішке қабылдауға арналған суспензияны алуға арналған БФС), араластыру операцияларын біріктірілген серияның біртектілігінкөрсету үшін валидациялау керек. Валидацияға араластыру процесі ықпал ететін критикалық сипаттамаларға сынақ жүргізу (мысалы, бөлшектерді өлшемдері, үйілген тығыздық және тығыздау кезіндегі тығыздық бойынша бөлу) кіреді. 8.46. Егер араластыру тұрақтылыққа теріс ықпал көрсетсе араластыру нәтижесінде алынған соңғы сериялардың тұрақтылығына сынақ жүргізу керек. 8.47. Жарамдылық мерзімінің аяқталу датасы немесе араластыру нәтижесінде алынған серияларға қайта сынақ жүргізу датасы ең ескі қалдықтарын немесе қоспадағы ең ескі серияны өндіру датасы негізінде анықталады.
	8.5. Контаминацияны бақылау 8.50. Заттардың қалдықтарын тиісті бақылау шарттарында сол аралық өнімнің немесе БФС алдағы сериясына енгізеді. Бұл ұсақтағыштың қабырғасына жабысып қалған қалдықтар, босағаннан кейін центрифуга багының қабырғаларында қалып қалған ылғалды кристалдардың қабаты немесе затты процестің келесі сатысына ауыстыру кезінде сұйықтықты немесе кристалдарды жұмыс ыдысынан толық шығармау нәтижесінде түзілген қалдықтар болуы мүмкін. Мұндай енгізу ыдырайтын өнімдердің тасымалдануына БФС қоспаларының белгіленген профиліне теріс ықпал етуі мүмкін микробтық контаминацияға әкелмеуі тиіс. 8.51. Технологиялық операцияларды аралық өнімнің немесе БФС басқа заттармен контаминациясын болдырмайтын түрде жүргізеді. 8.52. Контаминацияның алдын алу мақсатында БФС жұмыс істеуде оны тазартқаннан кейін айрықша сақтандыру шаралары сақталады.
9.	**БФС және аралық өнімнің қаптамасы және сәйкестендіретін таңбалау**
	9.1. Жалпы талаптар 9.10. Сынамаларды қабылдау, сәйкестендіру, карантинге орналастыру, қаптауға және таңбалауға арналған материалдарды зерттеу және (немесе) сынау және оларды пайдалануға рұқсат беру, сонымен қатар оларды қолдану сипатталған жазбаша процедуралар бар.

9.11. Қаптауға және таңбалауға арналған материалдар белгіленген спецификацияларғ сай келеді. Олардың мұндай спецификацияларға сай келмейтіндері олар жарамсыз болатын операцияларды орындау кезінде пайдаланылуын болдырмау үшін бас тартылады.

9.12. Оларды қабылдау, тексеру немесе сынау, сонымен қатар оларды қабылдау, сонымен қатар оларды қабылдау немесе бас тарту туралы деректер көрсетілген заттаңбалардың және қаптау материалдарының әрбір жеткізілімі үшін жазбалар жүргізу керек.

9.2. Қаптау материалы

9.20. Контейнерлер немесе қаптамалар ұсынылған жағдайларда тасымалдау және сақтау уақытында аралық өнімді немесе БФС бұзылудан немесе контаминациядан тиісті қорғанысын қамтамасыз етеді.

9.21. Контейнерлер немесе қаптамалар таза күйінде пайдаланылады және мұны аралық өнімнің немесе БФС сипаты талап етсе тағайындау бойынша пайдалану үшін олардың жарамдылығын қамтамасыз ету үшін санитариялық өңдеу жасалады. Мұндай контейнерлердің (қаптамалар) химиялық белсенділігі, сіңіргіш қасиеттері жоқ немесе спецификацияда белгіленген шектерден жоғары аралық өнімнің немесе БФС сапасының өзгеруін тудырмау үшін бөгде қоспалардың көзі ретінде қызмет етеді.

9.22. Егер контейнерлер (қаптамалар) қайта пайдалануға арналған болса оларды жазбаша нұсқаулықтарға сәйкес тазарту керек, ал барлық алдыңғы заттаңбалар жойылады немесе өшіріледі.

9.3. Заттаңбаларды беру және бақылау

9.30. Заттаңбаларды сақтау аймағына кіру тиісті өкілеттіктері бар тұлғаларға ғана рұқсат етіледі.

9.31. Таңбаланған қаптамалар мөлшері мен берілген заттаңбалар мөлшері арасындағы қайшылықты бағалау мүмкін болатындай берілген, пайдаланылған және қайтарылған заттаңбалардың мөлшерлерін салыстыру процедураларын қолдануға болады. Қайшылық туралы фактілер тексеріледі, ал алынған нәтижелер сапа бөлім(дер)імен бекітіледі.

9.32. Серия нөмірлері немесе басқа да басылған ақпараты көрсетілген осы серияларға қатысты барлық пайдаланылмаған заттаңбалар жойылады. Қайтарылған заттаңбалар шатастыруды болдырмайтындай және тиісті сәйкестендіруді қамтамасыз ететіндей түрде ұсталады және сақталады.

9.33. Ескірген заттаңбалар және датасы өткен заттаңбалар жойылуы тиіс.

9.34. Қаптау операцияларында заттаңбаларды шығару үшін пайдаланылатын жабдықты серияларды өндіру бойынша жазбаларда көрсетілген баспа мәтінінің барлық таңбаларының сәйкестігін қамтамасыз ету мақсатында бақылау керек.

9.35. Белгілі бір серия үшін берілетін басып шығарылған заттаңбаларды олардың түпнұсқалылығына негізгі өндіріс жазбаларында келтірілген спецификацияларға сәйкестігіне қатысты мұқият тексереді. Мұндай тексерістің нәтижелері құжатпен ресімделеді.

9.36. Пайдаланылған заттаңабаларға сай кеелетін басып шығарылған заттаңба үлгісі сериялар өндірісі бойынша жазбаларға кіреді.

9.4. Қаптау және таңбалау бойынша операциялар

9.40. Онда қаптау материалдары мен заттаңбалардың дұрыс пайдаланылуын қамтамасыз етуге арналған құжатпен ресімделген нұсқаулықтар бар.

9.41. Таңбалау бойынша операцияларда шатастырудың алдын алу қарастырылады. Түрлі аралық өніммен және БФС байланысты жұмыстарды физикалық немесе кеңістік бойынша бөлу қажет.

9.42. Аралық өнім немесе БФС салынған контейнерлердің сыртқы беткейін таңбалау үшін пайдаланылатын заттаңбалар өнімнің атауын немесе сәйкестендіру кодын, серия нөмірін және сақтау шарттарын қамтиды, егер мұндай ақпарат аралық өнім немесе БФС сапасын қамтамасыз ету үшін критикалық болып табылса.

9.43. Егер аралық өнім немесе БФС өндіруші материалдарын басқару жүйесін бақылау саласынан тыс тасымалдауға арналған болса, онда заттаңбада сондай-ақ өндірушінің атауы және мекенжайы, ішіндегісінің мөлшері, тасымалдаудың айрықша шарттары және кез келген арнайы заңдастырылған талаптар көрсетіледі. Белгіленген жарамдылық мерзімі бар аралық өнім және БФС үшін заттаңбада және анализ сертификатында жарамдылық мерзімінің өтетін датасы көрсетіледі. Қайта сынау даталары белгіленген аралық өнім және БФС үшін бұл дата заттаңбада және/немесе анализ сертификатында көрсетіледі.

9.44. Қаптауға және таңбалауға арналған орынжайлар мен жабдықтарды келесі қаптау операциясына керек болмайтын барлық материалдардың жойылғанына көз жеткізу үшін оларды тура пайдалану

	алдында тексеру керек. Мұндай тексеріс сериялары өндіру бойынша жазбаларда, орынжайлар мен жабдықтарды пайдалану журналдарында құжатпен ресімделеді немесе құжатпен ресімделген басқа жүйеде көрініс табады. 9.45. Қапталған және таңбаланған аралық өнімді немесе БФС серияларға арналған бастапқы және екіншілік қаптаманың таңбалануы дұрыс екеніне көз жеткізу үшін тексереді. Бұл тексеріс қаптама бойынша операцияның бөлігі болып табылады. Мұндай тексерістің нәтижелері сериялар өндірісі бойынша жазбаларда немесе бақылау құжаттарында көрініс табады. 9.46. Өндірушінің бақылау шеңберінен тыс тасымалдауға жататын аралық өнім немесе БФС салынған қаптамаларды пломба бұзылған немесе жоқ болған жағдайда алушы ішіндегісінің өзгеру ықтималдылығына назар аударатындай түрде пломбалау керек.
10.	**Сақтау және өткізу**
	10.1. Қоймада сақтау 10.10. Тиісті жағдайларда барлық материалдарды сақтау үшін (мысалы, бақыланатын температура және ылғалдылық, қажет болғанда) орынжайлар мен техникалық құралдар қарастырылады. Егер материалдардың қасиеттерін сақтау үшін критикалық болып табылса бұл шарттардың параметрлерінің жазбасын жүргізу керек. 10.11. Карантинде болып табылатын бас тартылған, қайтарылған немесе кері қайтарылған материалдарды абайсыз немесе заңсыз пайдаланудың алдын алу үшін басқа жүйелер болмаса, онда оларды пайдалану туралы шешім қабылданғанға дейін аталған материалдарды уақытша сақтау үшін жекелеген аймақтар бөлу керек.
	10.2. Өткізу 10.20. БФС және аралық өнімді үшінші тараптардың өткізуіне сапа бөлімінің (бөлімдерінің) оларды шығаруға Уәкілетті органның сериялар сәйкестігін растауымен рұқсатын бергеннен кейін ғана жол беріледі. БФС және аралық өнім карантин статусында өндірушінің бақылау шеңберінде болып табылатын басқа бөлімшеге жіберілуі тиіс, егер бұл сапа бөлімімен (бөлімдерімен) рұқсат етілсе және тиісті бақылау мен құжаттама болса. 10.21. БФС және аралық өнімді тасымалдау шарттары олардың сапасына теріс ықпал көрсетпейді. 10.22. БФС және аралық өнімді тасымалдаудың немесе сақтаудың айрықша шарттары заттаңбасында көрсетіледі. 10.23. Өндіруші БФС немесе аралық өнімнің тасымалына жауапты мердігер тасымалдаудың немесе сақтаудың тиісті шарттары туралы хабардар болады және оларды сақтайтынына көз жеткізеді. 10.24. Кәсіпорында БФС және (немесе) аралық өнімнің әрбір сериясын өткізу жолдарын жылдам белгілеуге мүмкіндік беретін жүйе бар, бұл олардың кері қайтарылуына мүмкіндік береді.
11.	**Зертханалық бақылау**
	11.1. Жалпы бақылау 11.10. Тәуелсіз сапа бөлімінің (бөлімдерінің) иелігінде тиісті зертханалық орынжайар және жабдықтар бар. 11.11. Онда сынамалардың сұрыпталуын, сынақтар жүргізілуін, материалдардың мақұлдануын немесе бас тартылуын, сонымен қатар зертханалық деректердің құжатпен ресімделуін және сақталуын сипаттайтын жазбаша нұсқаулықтар бар. 11.12. Барлық спецификациялар, сұрыптау жоспарлары және сынақ әдістемелері ғылыми негізделген және бастапқы шикізат, аралық өнім, БФС, заттаңбалар және қаптау материалдар белгіленген сапа және (немесе) тазалық стандарттарына сай келетінінің кепілдігі үшін жарамды. Спецификациялар мен сынақ әдістемелері тіркеу дерекнамасының талаптарына сай келеді. Спецификациялар, сұрыптау жоспарлары және сынақ әдістемелері, оған қоса осы құжатқа енгізілетін өзгерістерді тиісті бөлімше құрастырыады, тексереді және сапа бөлімі (бөлімдері) бекітеді. 11.13. Қабылданған стандарттарға сай келетін және өндіріс процесімен келісілген БФС үшін тиісті спецификациялар әірленеді. Спецификацияларға қоспалардың (мысалы, органикалық және бейорганикалық қоспалар және қалдық еріткіштер) бақылануы кіреді. Егер микробиологиялық тазалыққа қатысты БФС үшін спецификация болса онда микроорганизмдердің жалпы мөлшері үшін

және рұқсат етілмеген микроорганизмдерді көрсеткенде шаралар қабылдауды және осы талаптарды орындауды талап ететін шектер орнатылады. Егер БФС үшін эндотоксиндердің мөлшеріне қатысты спецификация болса онда шаралар қабылдауды және осы талаптарды орындауды талап ететін шектер орнатылады.

11.14. Зертханалық бақлаудағы барлық процедуралар бекітілген нұсқаулықтарға сәйкес жүргізіледі және орындалу уақытында жазбаша түрде ресімделеді. Аталған процедуралардан кез келген бас тартулар түсіндіріле отырып құжатпен ресімделеді.

11.15. Спецификацияның сәйкессіздігі туралы алынған кез келген деректерді тексеріп, белгіленген процедураға сәйкес құжатпен ресімдеу керек. Осы процедураға сәйкес деректерді анализдеу, елеулі проблемалар бар-жоқтығына бағалау беру, қажетті түзету әрекеттерін анықтау және қорытындылар шығару керек. Сынамаларды кез келген қайта сұрыптау және (немесе) спецификацияның сәйкессіздігінің нәтижелері алынғаннан кейін қайта сынақ жүргізуді жазбаша процедураға сәйкес орындайды.

11.16. Реактивтер мен стандартты ерітінділерді жазбаша нұсқаулықтарға сәйкес дайындайды және таңбалайды. Аналитикалық реактивтер немесе стандартты ерітінділер (мақсатқа сай болса) салынған ыдыста соңғы пайдалану датасы ("дейін пайдаланыңыз") көрсетіледі.

11.17. БФС өндіру кезінде (қажет болғанда) бастапқы стандартты үлгілер болады. Әрбір бастапқы стандартты үлгінің дереккөзі құжаттамада белгіленеді. Әрбір бастапқы стандартты үлгіні сақтау және оны жеткізушінің ұсынымдарына сәйкес пайдалану бойынша жазбалар жүргізу қажет. Ресми мойындалған дереккөздерден алынған және жеткізушінің ұсынымдарына сәйкес сақталған бастапқы стандартты үлгілер әдетте, оларға сынақ жүргізілмей пайдаланылады.

11.18. Ресми мойындалған дереккөздерде бастапқы стандартты үлгі болмаған жағдайда "ішкі" бастапқы стандартты үлгі әзірленуі тиіс. Мұндай бастапқы стандартты үлгінің түпнұсқалылығын және тазалығын сенімді анықтау үшін тиісті сынақтар жүргізіледі. Бұл сынақтарды жүргізу бойынша тиісті құжаттаманы сақтау қажет.

11.19. Екіншілік стандартты үлгілерді тиісті түрде дайындайды, сәйкестендіреді, сынайды, бекітеді және сақтайды. Алғашқы пайдалану алдында екіншілік стандартты үлгінің әрбір сериясын бастапқы стандартты үлгімен салыстыру арқылы жарамдылығын анықтайды. Екіншілік стандартты үлгінің әрбір сериясына жазбаша хаттамаға сәйкес кезең-кезеңімен қайта квалификация жүргізеді.

11.2. Аралық өнімнің және БФС сынақтары

11.20. Аралық өнімнің және БФС әрбір сениясы үшін спецификацияларға сәйкестігін растау мақсатында қажетті зертханалық сынақтар жүргізіледі.

11.21. Әдетте, әрбір БФС үшін белгілі бір бақыланатын технологиялық процестің нәтижесінде алынған әдеттегі серияда болатын сәйкестендірілген және сәйкестендірілмеген қоспаларды сипаттайтын қоспаларды белгілейді. Қоспалар порфиліне сәйкестендіру немесе қандай да бір сапалық аналитикалық сипаттама (мысалы, ұстау уақыты), әрбір анықталған қоспа мөлшерінің шектері және әрбір сәйкестендірілген қоспаның классификациясы (мысалы, органикалық және бейорганикалық қоспалар, еріткіш) кіреді. Қоспалар порфилі, әдетте, технологиялық процестің ерекшеліктеріне және БФС шығу тегіне байланысты. Әдетте, өсімдік текті немесе жануар текті БФС үшін қоспалар профилін анықтау қажеттілігі жоқ.

11.22. Қоспалар профилін белгілі бір уақыт аралығында тіркеу құжаттарында келтірілген қоспалар профилімен немесе шикізаттың, жабдық жұмысының параметрлерінің немесе технологиялық процестің өзгеру нәтижесі болып табылатын БФС өзгерісін анықтау үшін бұрынырақ алынған деректермен салыстырады.

11.23. Егер микробиологиялық тазалығы қалыпқа келсе аралық өнімнің және БФС әрбір сериясы үшін микробиологиялық сынақтар жүргізіледі.

11.3. Аналитикалық әдістемелердің валидациясы

осы Стандарттың II бөлігінің 12 бөлімінде көрсетілген

11.4. Талдау сертификаттары

11.40. Аралық өнімнің және БФС әрбір сериясы үшін сұралған жағдайда анализ сертификатының түпнұсқасы беріледі.

11.41. Анализ сертификаты аралық өнімнің және БФС атауы туралы ақпаратты, оған қоса, қажет жағдайда сұрыпын, серия нөмірін және шығарылу датасын қамтиды. Егер аралық өнім немесе БФС үшін жарамдылық мерзімінің өтетін күні белгіленген болса бұл датаны заттаңбада немесе анализ сертификатында көрсету керек. Егер аралық өнім немесе БФС үшін қайта пайдалану датасы белгіленген болса онда бұл датаны заттаңбада және (немесе) анализ сертификатында көрсету керек.

11.42. Сертификатта рұқсат етілген шектерді қоса, фармакопеялық талаптарға немесе тұтынушының талаптарына сәйкес жүргізілген барлық сынақтардың тізбесі, сонымен қатар алынған сынақ нәтижелеры (сынақ нәтижелері осындай болып табылса) келтіріледі.

11.43. Сертификатқа сапа бөлімінің (бөлімдерінің) құқықтық қызметкері датасын және қолын қояды және онда бастапқы өндірушінің атауы, мекенжайы және телефон нөмірі болады. Егер анализді қайта қаптау немесе қайта өңдеу бойынша кәсіпорын жүргізген болса анализ сертификатында оның атауы, мекенжайы, телефон нөмірі көрсетілуі және бастапқы өндірушінің атауына сілтеме берілуі тиіс.

11.44. Егер қайта қаптау (қайта өңдеу) бойынша кәсіпорын, жеткізушілер немесе олардың атынан шығатын тұлғалар жаңа сертификаттар берген болса онда оларда анализ жүргізетін зертхананың атауы , мекенжайы және телефон нөмірі көрсетіледі. Мұндай сертификаттарда бастапқы өндірушінің атауы мен мекенжайына және көшірмесі қоса берілетін серияның бастапқы сертификатына сілтемелер қамтылады.

11.5. БФС тұрақтылығын бақылау

11.50. БФС сипаттамаларының тұрақтылығын бақылауға арналған жалғасып жатқан сынақтардың құжатпен ресімделген бағдарламасын әзірлеу керек; алынған нәтижелер тиісті сақтау шарттарын және қайта сынақ жүргізу және жарамдылық мерзімінің өту даталарын растау үшін пайдаланылады.

11.51. Тұрақтылықты зерттеуде пайдаланылатын сынақ әдістемелері валидациядан өтеді және тұрақтылық туралы қажетті деректер алуға мүмкіндік береді.

11.52. Тұрақтылық бойынша сынақ үлгілері коммерциялық контейнерді модельдейтін контейнерлерде, қаптамаларда сақталады.

11.53. Қайта сынақ жүргізу немесе жарамдылық мерзімінің өту даталарын растау үшін тұрақтылықты мониторингілеу бағдарламасына алғашқы үш өткізілетін өндіріс сериялары кіреді. Егер алдын ала зерттеу деректері БФС тұрақтылықты кемінде, екі жыл бойы сақтай алынын растаса үш сериядан кемін пайдалануға жол беріледі.

11.54. Бұдан кейін жалғасып жатқан тұрақтылық сынақтарының бағдарламасына кемінде, жылына БФС бір өндірістік сериясын (өндірістік сериялар аталған жылы шығарылмаған жағдайларды қоспағанда) қосу және кемінде, жыл сайын оның тұрақтылықты растауға арналған сынақтарын жүргізу керек.

11.55. Сақтау мерзімі қысқа БФС үшін сынақтарды жиі өткізіледі. БФС тұрақтылығы сақталатынын растайтын деректер болса онда сынақтар арасындағы кезеңді ұзарту туралы мәселені қарастыруға болады.

11.56. Сақтау шарттарының тұрақтылыққа қатысты тұрақтылыққа сынақ жүргізген кезде нормативтік құқықтық актілерге сәйкес келуі қажет.

11.6. Жарамдылық мерзімінің өту және қайта сынақ жүргізу күндері

11.60. Егер аралық өнім өндіруші материалдарын басқару жүйесін бақылау шеңберінен тыс жіберуге арналған болса және ол үшін жарамдылық мерзімінің өту және қайта сынақ жүргізу даталары белгіленген болса онда оның тұрақтылығын растайтын ақпарат болады (мысалы, жарияланған деректер, сынақ нәтижелері).

11.61. БФС жарамдылық мерзімінің өту және қайта сынақ жүргізу даталары тұрақтылықты зерттеу кезінде алынған деректерді бағалау нәтижелеріне негізделеді. Жалпы қабылданған практика болып жарамдылық мерзімінің өту датасы емес, қайта сынақ жүргізу датасы табылады.

11.62. БФС жарамдылық мерзімінің өту және қайта сынақ жүргізу бойынша алдын ала даталары тәжірибелік сериялар үшін алынған нәтижелерге негізделеді, егер:

1) тәжірибелік сериялар үшін өндіру тәсілі және өнеркәсіп өндірісінің соңғы процесін модельдейтін процедуралар пайдаланылса,

2) БФС сапасы өнеркәсіптік масштабта шығарылатын заттың сапасына сай келсе.

11.63. Қайта сынақтар жүргізу үшін репрезентативтік үлгілер алынады.

	11.7. Мұрағаттық үлгілер 11.70. Мұрағаттық үлгілер қапталады және болашақта БФС серияларының сапасын ықтимал бағалау мақсатында сақтайды, бірақ тұрақтылығына сынақ жүргізу үшін емес. 11.71. БФС әрбір сериясының мұрағаттық үлгілері тиісті түрде таңбаланады, өндіруші белгілеген серияның жарамдылық мерзімі өткен күннен кейін бір жылы бойы немесе қай мерзім ұзағырақ болып табылатынына қарай серия өткізілгеннен кейін үш жыл бойы сақтайды. Қайта сынау датасы белгіленген БФС мұрағаттық үлгілері серияны өндіруші толықтай өткізгеннен кейін үш жыл бойы сақталады. 11.72. Мұрағаттық үлгіні сақтағанда БФС сақталатын қаптау жүйесі сияқты жүйені, немесе сатуға арналған немесе жақсы қорғанысты қамтамасыз ететін қаптау жүйесіне барабар жүйені пайдаланады. Фармакопеялық талаптарға сәйкес кемінде, екі толық анализ жүргізуге немесе фармакопеялық бап болмаған жағдайда - спецификацияға сәйкес екі толық анализге жеткілікті мөлшерді сақтау керек.
12.	**Валидация**
	12.1. Валидациялау саясаты 12.10. Өндірушінің жалпы саясаты, оған қоса технологиялық процестің, тазарту процедураларының, аналитикалық әдістемелердің, өндіріс процесіндегі бақылау процедураларының, компьютерленген жүйелердің валидациясы валидациялау мүддесіне және тәсіліне қатысты және валидацияның әрбір сатысын әзірлеуге, тексеруге, бекітуге және құжатпен ресімделуіне жауапты тұлғаларға қатысты құжатпен ресімделеді. 12.11. Сапаның критикалық параметрлерін/көрсеткіштерін, әдетте, әзірлеу сатысында немесе алдын ала жұмыс тәжірибесіндегі деректер негізінде анықтау керек; сондай-ақ процестің жаңғырғыштығын қамтамасыз ету үшін қажетті сапаның осы критикалық параметрлерін/көрсеткіштерінің мәндер диапазондарын анықтау керек. Бұл ретте мыналар қажет: БФС сапасының критикалық көрсеткіштерін өнім ретінде анықтау; БФС сапасының критикалық көрсеткіштеріне ықпал етуі мүмкін процесс параметрлерін көрсету; сериялық өндіріс және процесті бақылау кезінде пайдалану болжанып отырған процестің әрбір критикалық параметрінің мәндер диапазонын орнату. 12.12. БФС сапасы және тазалығы үшін критикалық болып есептелетін операциялар валидацияланады.
	12.2. Валидация бойынша құжаттама 12.20. Валидацияланатын әрбір процесс үшін валидация хаттамасын әзірлейді. Бұл хаттама сапа бөлімімен (бөлімдерімен) және басқа да тиісті қызметтермен тексеріледі және бекітіледі. 12.21. Валидация хаттамасында процестің критикалық сатылары және тиімділік критерийлері, сонымен қатар жүргізілетін валидация түрі (мысалы, ретроспективтік, перспективтік, қатарлас) және өндірістік циклдердің саны анықталады. 12.22. Валидация туралы есеп валидация хаттамасына айқаспалы сілтемелерді қамтиды және алынған нәтижелерді жинақтайды, кемшіліктерді түзетуге арналған ұсынылған өзгерістерді қоса кез келген анықталған бас тартуларды тиісті қорытындыларымен түсіндіреді. 12.23. Валидация хаттамасынан кез келген бас тартуларды тиісті негіздемесімен құжатпен ресімделеді.
	12.3. Квалификация 12.30. Процесті валидациялау жұмыстары басталғанға дейін критикалық жабдықтың және қосымша жүйелердің тиісті квалификациясын аяқтайды. Квалификацияны келесі сатылар бойынша жеке-жеке немесе жиынтықпен жүргізеді: жоба квалификациясы: ұсынылған өндірістік орынжайлардың, жабдықтардың немесе жүйелердің жобалары тағайындау бойынша қолдану үшін жарамдыл болып табылатынының ресми құжаттық растамасы; монтаждау квалификациясы: орынжайлардың, жабдықтардың немесе жүйелердің (орнатылған немесе модификацияланған) монтажы бекітілген жобаға, өндірушінің ұсынымдарына және/немесе пайдаланушының талаптарына сәйке орындалғанының ресми құжаттық растамасы; қызмет ету квалификациясы: орынжайлар, жабдықтар немесе жүйелер (орнатылған немесе модификацияланған) қарастырылған барлық жұмыс режимдеріндегі қойылған талаптарға сәйкес қызмет ететінінің ресми құжаттық растамасы;

пайдалану квалификациясы: орынжайлар, жабдықтар немесе жүйелер бірге пайдаланғанда тиімді және бекітілген талаптарға және процесс сипаттамаларына сәйкес жаңғыртылатын көрсеткіштермен жұмыс істейтінінің ресми құжаттық растамасы.

12.4. Процесті валидациялау тәсілдері

12.40. Процесс валидациясы белгіленген параметрлер шеңберінде қызмет ететін процесс алдын ала тапсырылған спецификацияларға және сапа көрсеткіштеріне сай келетін тиімді және жаңғыртылған нәтижелері бар аралық өнімнің немесе БФС өндірісін қамтамасыз ететінінің құжатпен расталған дәлелі болып табылады.

12.41. Валидацияның үш тәсілі бар: перспективтік, қатарлас және ретроспективтік. Перспективтік валидация дұрысырақ тәсіл, бірақ басқа тәсілдерді пайдалануға мүмкіндік беретін жағдайлар бар.

12.42. Перспективтік валидацияны БФС өндірумен байланысты барлық процестер үшін орындайды. БФС өндірумен байланысты процесс үшін жүргізілетін перспективтік валидация осы БФС-тен өндірілген дайын дәрілік препаратты өткізгенге дейін аяқталады.

12.43. Қатарлас валидация БФС сериялардың шектеулі мөлшері шығарылған болса, БФС сериялары сирек шығарылған немесе валидацияланған процесс арқылы өндірілген болса, қайталанатын технологиялық циклдер үшін модификацияланған деректер болмағанда жүргізіледі. Келесі қатарлас валидация үшін БФС сериялары БФС сериялардың толық бақылау және мониторингілеу шартымен өткізуге арналған дәрілік препарат өндірісі үшін шығарылады және пайдаланылады.

12.44. Ерекшелік ретінде жақсы ұйымдастырылған процестер үшін ретроспективтік валидация жүргізіледі, оған бастапқы шикізатты, жабдықты, жүйелерді, техникалық құралдарды немесе технологиялық процесті өзгерту салдарынан қажетті сападағы БФС алу үшін айтарлықтай өзгерістер енгізілмеген. Валидацияға мұндай тәсілдер пайдаланылады, егер:

1) критикалық сапа көрсеткіштері және критикалық процесс параметрлері анықталған;

2) өндіріс процесіндегі тиісті тиімділік және бақылау критерийлері белгіленген;

3) процесс барысында елеулі ақаулар немесе оператордың қателігімен немесе жабдықтың істен шығуымен байланысты емес себептер бойынша өнім ақаулары болмады;

4) аталған БФС үшін қоспалар профилі белгіленген болатын.

12.45. Ретроспективтік валидация үшін сұрыпталған сериялар тексерілетін кезеңде өндірілген барлық сериялардан, оның ішінде спецификацияларға сай келмейтін кез келген сериялардан болатын репрезентативтік таңдама болып табылады. Бұл ретте процесс тұрақтылығының дәлелі үшін мұндай сериялардың жеткілікті мөлшері бар. Процестің ретроспективтік валидация үшін деректер алу мақсатында мұрағаттық үлгілердің сынағы жүргізіледі.

12.5. Процесті валидациялау бағдарламасы

12.50. Валидация үшін қажетті өндірістік циклдердің мөлшері процестің күрделілігіне немесе қарауға жататын процесс өзгерістерінің мәніне байланысты. Перспективтік және қатарлас валидация үшін тиісті сападағы өнімнің үш алдағы үш өндірістік сериясы үшін алынған деректері пайдаланылады. Процесс тұрақтылығын дәлелдеу үшін қосымша өндірістік циклдер (мысалы, күрделі БФС өндірісінің процестері немесе БФС өндірісінің ұзақ процестері) қажет болатын жағдайлар бар. Ретроспективтік валидация кезінде процестің тұрақтылығын бағалау үшін, әдетте, алдағы 10-30 серия үшін деректерді зерттеу қажет, бірақтиісті түрде негіздеген жағдайда бұл сан төмендеуі мүмкін.

12.51. Процесті валидациялау бойынша зерттеулер жүргізу кезінде оның критикалық параметрлері бақыланады. Сапамен байланысты емес процесс параметрлері, мысалы, энергия тұтынуды немес жабдықты пайдалануды азайту мақсатында ауыспалы, бақыланатын параметрлерді процесс валидациясына қоспауға болады.

12.52. Процесс валидациясы әрбір БФС үшін қоспалар профилі тапсырылған шектерде болып табылатынын растайды. Қоспалар профилі бұрын алынған профилмен, сонымен қатар (тиісті жағдайларда) процесті әзірлеу кезінде белгіленген қоспалар профилімен немесе негізгі клиникалық және токсикологиялық зерттеулер үшін пайдаланылған сериялармен ұқсас (немесе жақсырақ болуы).

12.6. Валидацияланған жүйелерді кезеңдік тексеру

12.60. Жүйелер мен процестерді олар бұрынғыдай дұрыс қызмет ететінінің расталуы үшін кезеңдік бағалау керек. Егер процеске немесе жүйеге елеулі өзгерістер енгізілген болса және сапаны шолу жүйе

	немесе процесс спецификацияларға сай келетін материалдың өндірілуін тұрақты қамтамасыз ететін болса, әдетте, қайта валидация жүргізу қажеттілігі жоқ.
	12.7. Тазарту валидациясы 12.70. Тазарту процедуралары, әдетте, валидациядан өтеді. Тазарту валидациясын контаминация немесе заттарды тасымалдау БФС сапасы үшін аса үлкен қауіп төндірген жағдайда жүргізіледі. Мысалы, егер қалдық заттар алдағы тазарту сатыларында жойылса технологиялық процестің алғашқы сатыларында жабдықты тазарту процедураларына валидация жүргізу талап етілмеуі мүмкін. 12.71. Тазарту процедурасының валидациясы жабдықты пайдаланудың фактілік сипатын көрсетеді. Егер әртүрлі БФС немесе әртүрлі аралық өнімді бір ғана жабдықта өндірсе және бұл жабдықты бір ғана тәсілмен тазартса онда тазарту валидациясы үшін репрезентативтік аралық өнімді немесе БФС таңдауға болады. Мұндай таңдау ерігіштік және тазарту қиынтықтары туралы деректерге, сонымен қатар олардың белсенділігін, уыттылығын және тұрақтылығын назарда ұстап қалдықтардың шекті құрамының есебіне негізделуі тиіс. 12.72. Тазарту валидациясының хаттамасында тазартуға жататын жабдықтар, процедуралар, материалдар, қолайлы тазарту деңгейлері, бақыланатын және реттелетін параметрлер және аналитикалық әдістемелер сипатталады. Хаттамада іріктелетін сынама түрлерін, оларды сұрыптау және таңбалау тәсілдерін көрсету керек. 12.73. Ерімейтін, сондай-ақ еритін қалдықтарды анықтау үшін сынамаларды сұрыптау тәсілдеріне жағдайларға қарай жұғынды, шайынды алу немесе басқа тәсілдер (мысалы, тікелей экстракция) кіруі тиіс. Пайдаланылатын сынамаларды сұрыптау тәсілдері тазартқаннан кейін жабдық беткейлерінде қалдықтар деңгейін сандық анықтауға мүмкіндік беруі тиіс. Егер өніммен жанасатын беткейлері жабдықтың конструктивтік ерекшеліктері салдарынан күрделі қолжетімді болса (мысалы, шлангілердің ішкі, транспорттық құбырлардың, люктары тар реактор ыдыстарының беткейлері, сонымен қатар көлемі бойынша шағын жабдық, мысалы, микронизаторлар және микробүріккіштер) және/немесе егер процесте шекту болса (мысалы, уытты заттарды өңдеу) жұғынды алу арқылы сынамаларды сұрыптау тәсілдері іс жүзінде жүзеге асырылмайтын болуы мүмкін. 12.74. Қалдықтарды немесе контаминанттарды анықтау үшін жеткілікті сезімталдыққа ие валидацияланған талдамалық әдістемелерді пайдалану керек. Әрбір талдамалық әдістемелерді анықтау шегі қалдықтың немесе контаминанттың белгілі бір жарамды деңгейін анықтау үшін жеткілікті болуы тиіс. Әдістеме үшін затты шығарудың қол жететін деңгейін оранту керек. Қалдықтар мөлшерінің шегі қолайлы, қолжетімді, тексерілетін болуы және ең зиянды қалдықтың мөлшеріне негізделуі тиіс. Шектерді белгілі фармакологиялық, токсикологиялық немесе физиологиялық белсенділікке ие БФС минималды мөлшеріне немесе оның ең зиянды компонентіне сүйене отырып белгілеуге болады. 12.75. Микроорганизмдердің немесе эндотоксиндердің БФС-тегі жалпы мөлшерін төмендету қажеттілігі бар процестер үшін немесе осындай контаминацияның мәні болуы мүмкін басқа процестер үшін (мысалы, стерильді дәрілік препараттар өндірісі үшін пайдаланылатын стерильді емес БФС өндірісі), жабдықты тазартуға/санитарлық өңдеуге зерттеуді микроорганизмдер мен эндотоксиндер контаминациясына қатысты жүргізу керек. 12.76. Тазарту процедураларын валидациядан кейін белгілі бір кезеңділікпен бақылау керек, бұл процедуралар оларды ағымдағы технологиялық процесс кезінде пайдаланғанда тиімді болатынына көз жеткізу үшін. Жүзеге асырылатын болса жабдықтың тазалығын талдамалық сынақтар және визуалдық тексеру жүргізу арқылы бақылауға болады. Визуалдық тексеру сынамаларды сұрыптау және (немесе) талдау кезінде өзге тәсілмен анықталмай қалуы мүмкін шағын жерлердегі контаминанттардың едәуір жинақталуын анықтау мүмкіндік береді.
	12.8. Талдамалық әдістер валидациясы 12.80. Егер пайдаланылатын талдамалық әдістемелер тиісті Фармакопеяға немесе басқа да мойындалған стандарттарға енгізілмеген болса, онда олар валидациядан өтуі тиіс. Сынақтардың барлық пайдаланылатын әдістемелерінің жарамдылығын жоқ дегенде нақты қолдану шарттарында тексеру және құжатпен ресімдеу керек. 12.81. Әдістемелер валидациясын Талдамалық әдістемелер валидациясы жөніндегі кеңестің тиісті нормативтік құқықтық актілерінде келтірілген сипаттамалардың негізделуін ескере отырып жүргізеді. Жүргізілетін талдамалық валидация көлемі талдау мақсатына және БФС өндірісінің технологиялық процесі сатысына байланысты.

12.82. Талдамалық әдістемелер валидациясы басталғанға дейін аналитикалық жабдықтың тиісті квалификациясын жүргізеді.

12.83. Валидацияланған талдамалық әдістемелердегі кез келген өзгерістердің толық жазбасын жүргізуі тиіс. Мұндай жазбаларда өзгеріс себептері және өзгерістер қабылданған әдістеме көмегімен алынған нәтижелер сияқты соншалықты дәл және сенімді нәтижелерге әкелетінін растауға арналған тиісті деректер сипатталады.

13. Өзгерістерді бақылау

13.10. Аралық өнімді және БФС өндіруге және бақылауға ықпал етуі мүмкін барлық өзгерістерді бағалау үшін өзгерістерді бақылаудың нысандандырылған жүйесін әзірлеу керек.

13.11. Бастапқы шикізатқа, спецификацияларға, аналитикалық әдістемелерге, орынжайларға, қосымша жүйелерге, жабдыққа (компьютерлік жабдықтарды қоса), процесс сатыларына, таңбалау және қаптау материалдарына, сонымен қатар компьютерлік бағдарламалық жасақтамаларға қатысты сәйкестендіру, құжатпен ресімдеу, тиісті тексеру және өзгерістерді бекіту үшін жазбаша процедуралар қарастырылады.

13.12. Осы Стандарттың талаптарын сақтауға қатысты өзгерістер бойынша кез келген өзгерістерді тиісті бөлімшелер құрастырады, тексереді және бекітеді, сосын сапа бөлімі (бөлімдері) тексереді және бекітеді.

13.13. Ұсынылған өзгерістің аралық өнімнің немесе БФС сапасына ықтимал ықпалы бағаланады. Өзгерістерді классификациялау процедурасы сынақтарының көлемін, валидацияланған процеске енгізілген өзгерістерді негіздеу үшін талап етілетін валидацияны және құжаттаманы анықтауға көмектесуі мүмкін. Өзгерістер сипатына және көлеміне байланысты, сонымен қатар процеске көрсетуі мүмкін ықпалы классификацияланады (мысалы, елеулі немесе елеусіз болып). Негізделген қорытындыны ескере отырып мұндай өзгерістерді негіздеу үшін қандай қосымша сынақтар және валидация бойынша зерттеулер қажет екендігін анықтайды.

13.14. Бекітілген өзгерістерді енгізу кезінде мазмұнына осы өзгерістер ықпал етуі мүмкін барлық құжаттарды қайта қарау бойынша шаралар қабылданады.

13.15. Өзгерістер енгізілгеннен кейін осы өзгерістер енгізілгеннен кейін өндірілген немесе сыналған алғашқы сериялар бағалау жүргізіледі.

13.16. Критикалық өзгерістердің тұрақтылыққа, артынша қайта сынақтардың немесе жарамдылық мерзімі өтуінің белгіленген даталарына ықпал ету мүмкіндігі бағаланады. Қажет жағдайда өзгертілген процесс арқылы өндірілген аралық өнімнің немесе БФС үлгілері тұрақтылықты жылдам зерттеу бағдарламасына енгізіледі және (немесе) тұрақтылықты мониторингілеу бағдарламасына кіргізілген.

13.17. Белгіленген технологиялық процестердегі және БФС сапасына ықпал етуі мүмкін процесті бақылау процедураларындағы өзгерістер туралы тиісті дәрілік препарат өндірушілері (оның ішінде оралмаған өнімдер түріндегі) хабарланады.

14. Материалдардан бас тарту және қайта пайдалану

14.1. Ба тарту

14.10. Белгіленген спецификацияларға сай келмейтін аралық өнім және БФС тиісті түрде таңбаланады және карантин жағдайында ұсталады. Мұндай аралық өнімді немесе БФС қайта өңдеу немесе қайта жасауға болады. Бас тартылған материалдарға қатысты соңғы шешім құжатпен ресімделеді.

14.2. Қайта өңдеу

14.20. Процеске аралық өнімді немесе БФС, оған қоса стандарттарға немесе спецификацияларға сай келмейтін өнімді қайта енгізу және кристаллизациясын немесе белгіленген өндірістік процестің бөлігі болып табылатын химиялық немесе физикалық тәсілдермен өңдеу бойынша басқа да тиісті сатыларын (мысалы, дистилляция, фильтрация, хроматографтау, ұнтақтау) қайталау жолымен оларды қайта өңдеу әдетте дұрыс есептеледі. Алайда қайта өңдеу сериялардың көпшілігі үшін пайдаланылса онда оны стандартты технологиялық процестің бөлігі ретінде кіргізеді.

14.21. Технологиялық процестің сатысын жүзеге асыруды жалғастыру өндіріс процесіндегі бақылау саты аяқталмағанын көрсетсеннен кейін қайта өңдеудің емес, кәдімгі процестің бөлігі болып есептеледі.

	14.22. Реакция бермеген затты процеске тағы енгізу және химиялық реакцияны қайта жүргізу қайта өңдеу деп есептеледі, егер бұл белгіленген процестің бөлігі болмаса. Мұндай қайта өңдеудің алдында мұқият бағалау жүреді, бұл жағымсыз өнімдердің және белгіленген нормадан артық реакция берген заттардың ықтимал түзілу салдарынан аралық өнімнің немесе БФС сапасына теріс ықпал етпейтініне кепілдік береді.
	14.3. Қайта жасау 14.30. Белгіленген нормаларға немесе спецификацияларға сай келмейтін сериялады қайта жасау туралы шешім қабылдау алдында мұндай сәйкессіздіктің себебіне тексеріс жүргізіледі. 14.31. Қайта жасауға жіберілген сериялар, егер бұл үшін қайта жасалған өнім сапасы бойынша бастапқыда белгіленген өндірістік процесс арқылы өндірілген өнімге барабар екендігіне негіздемелер және құжаттық ресімдеулер болса тиісті бағалаудың, тұрақтылықты сынаудың, зерттеудің нысаны болып табылады. Қайта жасау процедураларының валидациясына ең жөн тәсіл қатарлас валидация. Бұл қайта жасау процедурасының жазбасын құрастыруға, оны жүргізу тәртібін орнату және күтілетін нәтижелерді анықтауға мүмкіндік береді. Егер қайта жасауға бір ғана серия жатқызылса онда жазбаша есеп әзірленуі мүмкін, ал серия оның тиімділігі расталғаннан кейін бірден шығарылуына рұқсат етілген. 14.32. Онда әрбір қайта жасалған серияның қоспалар профилін белгіленген процесс арқылы өндірілген сериялар қоспасының профилімен салыстыру процедуралары бар. Егер қолданылатын аналитикалық әдістемелер қайта жасалған серияны дұрыс сипаттауға мүмкіндік бермесе онда қосымша әдістемелерді пайдалану керек.
	14.4. Материалдар мен еріткіштерді регенерациялау 14.40. Реактивтерді, аралық өнімді немесе БФС регенерациялау (мысалы, жатырлық сұйықтығынан немесе фильтраттардан) бекітілген регенерация процедурасы және регенерацияланған материалдардың оларды болжамды пайдалануы үшін келетін спецификацияларға сәйкестігі болған жағдайда жол беріледі деп есептеледі. 14.41. Регенерация процедурасын қайта пайдалану немесе мақұлданған басқа материалдармен араластыру алдында еріткіштердің тиісті стандарттарға сәйкестігін қамтамасыз ету үшін бақылаған және тексерген жағдайда сол немесе басқа процестерде еріткіштерді регенерациялауға және қайта пайдалануға жол беріледі. 14.42. Тиісті сынақтар барысында олар пайдаланылуы мүмкін бүкіл технологиялық процестер үшін жарамдылығы көрсетілген болса жаңа және регенерацияланған еріткіштер араластырылады. 14.43. Регенерацияланған еріткіштерді, жатыр сұйықтықтарын және басқа да регенерацияланған заттарды пайдалану құжатпен ресімделеді.
	14.5. Қайтару 14.50. Қайтарылған аралық өінмді немесе қайтарылған БФС тиісті түрде таңбалайды және карантина жағдайында ұстайды. 14.51. Егер қайтарылған аралық өнімді немесе қайтарылған БФС сақталған немесе тасымалданған жағдайлар оларды қайтару процесіне дейін және одан кейін немесе олардың контейнерлердің (қаптаманың) жағдайы олардың сапасына қатысты күдік тудырса онда қайтарылған аралық өнім немесе қайтарылған БФС нақты жағдайға байланысты қайта өңдеу, қайта жасау және жою керек. 14.52. Аралық өнімді қайтару немесе БФС қайтару жазбалары жүргізіледі. Әрбір қайтару үшін құжаттамада мыналар көрсетіледі: жүк алушының атауы және мекенжайы; аралық өнімді немесе БФС атауы, серия нөмірі және қайтарылған мөлшер; қайтару себебі; қайтарылған аралық өнімді немесе БФС пайдалануға немесе жоюға нұсқау.
15.	**Шағымдар және пікірлер**
	15.10. Ауызша немес жазбаша түрде алынған сапаға қатысты барлық шағымдар құжатпен ресімделеді және жазбаша нұсқаулыққа сәйкес тексеріледі. 15.11. Шағымдарды қарау жазбалары мыналарды қамтиды:

	шағым берушінің атауы және мекенжайы; шағым берушінің тегі, аты, әкесінің аты (бар болса), шағым берген тұлғаның лауазымы және телефон нөмірі; шағымның мәні (оған қоса БФС сериясының атауы және серия нөмірі); шағым түскен дата; шара қабылдаған тұлғаның датасы көрсетілген бастапқы қабылданған шаралар; кез келген алдағы әрекеттер; шағым берген тұлғаға жолданған жауап (жауапты жолдау датасын қоса); аралық өнімнің немесе БФС сериясын немесе аралық өнімнің немесе БФС сериясына немесе партиясына қатысты соңғы шешім. 15.12. Шағымдарды қарау жазбалары тенденцияларды бағалау, шағымдардың түсі жиілігін және қосымша және қажет болса түзету іс-әрекеттерін қабылдау үшін олардың күрделілігі үшін сақталады. 15.13. Аралық өнімді немесе БФС кері қайтару туралы мәселенің қарастырылуы керек болатын жағдайларды анықтау үшін жазбаша процедура болуы тиіс. 15.14. Кері қайтару процедурасы ақпаратты бағлауға кім қатысады, кері қайтару процедурасын қалай бастайды, кері қайтару туралы кімге хабарлау керек және бас тартылған материалды не істеу керек соны анықтайды. 15.15. Күрделі немесе өмірге қауіп төндіретін потенциалды жағдайда бұл туралы жергілікті, ұлттық және (немесе) халықаралық уәкілетті органдар хабарлап, оларға кеңес алу үшін жүгінеді.
16.	**Зертханаларды қоса, келісім-шарт бойынша өндіру**
	16.10. Келісім-шарт бойынша жұмыс істейтін барлық өндірушілер (зертханаларды қоса) осы Стандарттың талаптарын сақтайды. Айқаспалы контаминацияның алдын алуға және қадағалануды қамтамасыз етуге ерекше назар аударылады. 16.11. Тапсырыс беруші келісім-шарт бойынша жұмыс істейтін өндіруші учаскесінде орындалған нақты операциялардың осы Стандарттың талаптарына сәйкестігін бағалау мақсатында келісім-шарт бойынша жұмыс істейтін өндірушілерді (зертханаларды қоса) бағалайды. 16.12. Тапсырыс беруші мен орындаушы арасында жазбаша келісім-шарт немесе ресми келісім бекітіледі, онда осы Стандарттың талаптарын сақтауға қатысты міндеттер, оған қоса сапаға қатысты әрбір тараптың іс-шаралары толық анықталған. 16.13. Келісім-шарт тапырыс берушіге осы Стандарттың талаптарына сәйкестік бойынша өндірушінің өндірісіне аудит жүргізуге мүмкіндік береді. 16.14. Егер жұмыстарды қосымша мердігерлік бойынша орындауға рұқсат етілсе онда орындаушы келісім-шарт бойынша оған тапсырылған жұмыстың қандай да бір бөлігін тапсырыс берушінің келісімді алдын ала бағалауынсыз және бекітуінсіз үшінші тарапқа тапсырмайды. 16.15. Өндірістік және зертханалық жазбалар жұмыс орындалған учаскеде сақталады, олар оңай қолжетімді. 16.16. Технологиялық процеске, жабдыққа, сынақ әдістемелеріне, спецификацияларға немесе келісім-шарт нысанына қатысты басқа талаптарға тапсырыс берушіге хабарламай және оның өзгерістерді бекітуінсіз өзгертулер енгізуге жол берілмейді.
17.	**Жеткізушілер немесе олардың атынан әрекет ететін тұлғалар, дистрибьюторлар, қайта қаптау және қайта таңбалау бойынша кәсіпорындар.**
	17.1. Қолданылу саласы 17.10. Аталған бөлім БФС немесе аралық өнімді сата және/немесе сатып ала, қайта қаптай, қайта таңбалай, жеткізе және сақтай алатын, бастапқы өндіруші болып табылмайтын кез келген тұлғаларға және ұйымдарға қатысты. 17.11. Барлық жеткізушілер немесе олардың атынан әрекет ететін тұлғалар, дистрибьюторлар, қайта қаптау және қайта таңбалау бойынша кәсіпорындар осы Стандарттың талаптарын сақтайды.
	17.2. Өткізілген БФС және аралық өнімнің қадағалануы

17.20. Жеткізушілер немесе олардың атынан әрекет ететін тұлғалар, дистрибьюторлар, қайта қаптау және қайта таңбалау бойынша кәсіпорындар өздері жеткізген БФС және аралық өнімнің толық қадағалануын қамтамасыз етеді. Бұл үшін келесі құжаттар бар және сақталады:

бастапқы өндірушінің атауы;

бастапқы өндірушінің мекенжайы;

жеткзуге тапсырыстар;

жүккұжаттар (көлік құжаттары);

қабылдау туралы құжаттама;

БФС немесе аралық өнімнің атауы немесе белгіленуі;

өндіруші берген серия нөмірі;

тасымалдау және өткізу жазбалары;

анализ сертификаттарының барлық түпнұсқалары, оған қоса қайта қаптаудан және қайта таңбалаудан кейін алынған, сонымен қатар бастапқы өндірушіден алынған сертификаттар;

қайта сынақ жүргізу датасы немесе жарамдылық мерзімінің өту датасы.

17.3. Сапаны басқару

17.30. Жеткізушілер немесе олардың атынан әрекет ететін тұлғалар, дистрибьюторлар, қайта қаптау және қайта таңбалау бойынша кәсіпорындар сапаны басқарудың тиімді жүйесін жасайды, құжаттайды және енгізеді, сонымен қатар қажетті құжаттаманы жүргізеді.

17.4. БФС және аралық өнімді қайта қаптау, қайта таңбалау және сақтау

17.40. БФС және аралық өнімді қайта қаптау, қайта таңбалау және сақтау БФС немесе аралық өнімнің сәйкестігінің немесе жиілігінің шатастырылуын немесе жоғалуын болдырмау үшін осы Стандарттың талаптарына сәйкес жүзеге асырылады.

17.41. Қайта қаптауды контаминацияның немесе айқаспалы контаминацияның алдын алу үшін өндірістік ортаның тиісті жағдайларында жүзеге асырады.

17.5. Тұрақтылық

17.50. Егер БФС немесе аралық өнімді типі өндіруші пайдаланытын БФС немесе аралық өнімнен ерекшеленетін контейнерлерге (бастапқы қаптамаға) қайта қаптаған болса онда жарамдылық мерзімнің өту және қайта сынақ жүргізу бойынша белгіленген даталарды негіздеу үшін тұрақтылықты зерттеу қажет.

17.6. Ақпарат беру

17.60. Жеткізушілер немесе олардың атынан әрекет ететін тұлғалар, дистрибьюторлар, қайта қаптау және қайта таңбалау бойынша кәсіпорындар сапа және уәкілетті огандардың шешімдері туралы БФС немесе аралық өнім өндірушісінен алынған бүкіл ақпаратты тұтынушыға, ал тұтынушыдан түскен ақпаратты – БФС немесе аралық өнім өндірушісіне жібереді.

17.61. БФС немесе аралық өнімді тұтынушыға жеткізетін жеткізушілер немесе олардың атынан әрекет ететін тұлғалар, дистрибьюторлар, қайта қаптау және қайта таңбалау бойынша кәсіпорындар БФС немесе аралық өнімнің бастапқы өндірушісінің атауын және жеткізілетін серия нөмірін (нөмірлерін) көрсетеді.

17.62. Жеткізуші регуляторлық органдардың сұранымы бойынша БФС немесе аралық өнімнің бастапқы өндірушісі туралы ақпарат ұсынады. Бастапқы өндіруші уәкілетті органға ресми делдалдар мен БФС немесе аралық өнімнің бастапқы өндірушісі арасындағы заңды қатынастарға байланысты тікелей немесе өндіруші уәкілдік берген өзінің ресми делдалдары арқылы жауап береді.

17.63. Осы Стандарттың 3-бөлімі 11-тарауының параграфында сипатталған анализ сертификаттарына қатысты арнайы талаптарды сақтау қажет.

17.7. Шағымдармен және қайтарулармен жұмыс

17.70. Жеткізушілер немесе олардың атынан әрекет ететін тұлғалар, дистрибьюторлар, қайта қаптау және қайта таңбалау бойынша кәсіпорындар олардың қызмет саласына түсетін барлық шағымдар мен қайтаруларғақатысты Осы Стандарттың 3-бөлімі 15-тарауында көрсетілгендей шағымдар мен пікірлерді қарау жазбаларын жүргізеді.

17.71. Қажет жағдайда жеткізушілер немесе олардың атынан әрекет ететін тұлғалар, дистрибьюторлар, қайта қаптау және қайта таңбалау бойынша кәсіпорындар тура осындай БФС немесе аралық өнім алуы

	мүмкін басқа тұтынушылармен немесе барлық мүдделі тараптармен бірге ары қарайғы іс-әрекеттер қабылдау керек пе, соны анықтау үшін шағымдарды БФС немесе аралық өнімнің бастапқы өндірушісімен бірге қарайды. Шағым немесе қайтару себебін тексеруді тиісті тарап жүргізеді және құжатпен ресімдейді. 17.72. Егер шағым БФС немесе аралық өнімнің бастапқы өндірушісіне қатысты болса онда жеткізушілер немесе олардың атынан әрекет ететін тұлғалар, дистрибьюторлар, қайта қаптау және қайта таңбалау бойынша кәсіпорындар жүргізетін шағымдарды қарау жазбалары БФС немесе аралық өнімнің бастапқы өндірушісінен алынған кез келген жауапты қамтиды (датасы мен ұсынылған ақпаратты қоса).
	17.8. Қайтарулармен жұмыс 17.80. Өнім қайтаруларымен жұмысты осы Стандарттың 576 тармақ талаптарына сәйкес жүргізеді. Жеткізушілер немесе олардың атынан әрекет ететін тұлғалар, дистрибьюторлар, қайта қаптау және қайта таңбалау бойынша кәсіпорындар қайтарылған БФС немесе аралық өнімдер бойынша құжаттаманы жүргізеді.
18.	**Жасушаларды культивациялау немесе ферментациялау жолымен өндірілген БФС бойынша арнайы нұсқаулық**
	18.1. Жалпы талаптар 18.10. Төмен молекулалы заттарды алудың "классикалық" процестері үшін және ақуыздарды және (немесе) полипептидтерді өндіруге арналған рекомбинантты және рекомбинантты емес организмдер пайдаланылатын процестер үшін бір ғана ферментация принциптерін қолданады, алайда бақылау деңгейі бұл ретте әр түрлі болады. Ақуыздар мен полипептидтерді өндіру үшін пайдаланылатын биотехнологиялық процестерді бақылау деңгейі ферментацияның классикалық процестерінікінен жоғары. 18.11. "Биотехнологиялық процесс" термині БФС өндіру мақсатында рекомбинантты ДНҚ технологиясы, гибридомдық немесе басқа технология арқылы алынған немесе модификацияланған жасушаларды немесе организмдерді пайдалануға жатады. Биотехнологиялық процестердің көмегімен алынған БФС, әдетте ақуыздар және полипептидтер сияқты жоғары молекулалы қосылыстардан тұрады, оларға қатысты арнай нұсқаулық аталған бөлімде келтірілген. Рекомбинантты ДНҚ технологиясы бойынша антибиотиктер, амин қышқылдары, витаминдер және көмірсулар сияқты молекулалық массасы төмен белгілі бір БФС алады. БФС бұл түрлерін бақылау деңгейі классикалық ферментация үшін қолданылатын деңгейге барабар. 18.12. "Классикалық ферментация" термині табиғи микроорганизмдер және (немесе) жаппай қабылданған тәсілдермен модификацияланған микроорганизмдер (мысалы, сәулелендіру немесе химиялық мутагенез арқылы) пайдаланылатын БФС алу процестеріне жатады. "Классикалық ферментация" арқылы алынған БФС әдетте антибиотиктер, амин қышқылдары, витаминдер және көмірсулар сияқты молекулалық массасы төмен өнім болып табылады. 18.13. БФС немесе аралық өнімді жасушалық өсіріндіден немесе ферментация тәсілімен өндіруге жасушаларды культивациялау немесе тірі организмдерден алынған материалды экстрагирлеу және тазарту сияқты процестер кіреді. Бұл процестерге өндірістік процестің бөлігі болып табылатын физикалық-химиялық модификация сияқты қосымша сатылар кіреді. Пайдаланылатын шикізат (орталар, буферлік компоненттер) контаминациялаушы микроорганизмдердің өсу мүмкіндігін қамтамасыз етуі мүмкін. БФС немесе аралық өнімнің көзіне, алыну тәсіліне және болжамды қолданылуына байланысты биожүктемені, вирустармен және (немесе) эндотоксиндермен контаминациялану тиісті сатыларда өндіру және процесті мониторингілеу уақытында бақылау қажет болуы мүмкін. 18.14. Аралық өнімнің және (немесе) БФС сапасын қамтамасыз ету үшін өндірістің бүкіл сатыларында тиісті бақылау орнатылады. Осы Стандарттың 3-бөлімі жасушаларды культивациялау немесе ферментациялау сатысынан, алдыңғы сатылардан (мысалы, жасушалар банкін құру) бастап қолданылатынымен тиісті өндірістік бақылауда жүзеге асырады. Осы Стандарттың 3-бөлімі жасушаларын банкінен өндірісте пайдалану үшін өсірінділік жасуша салынған құтыны алып шыққан сәттен бастап жасушаларды культивациялауды немесе ферментациялауды қамтиды. 18.15. Контаминация қаупін жоққа шығару үшін тиісті жабдық пайдаланады және өндірістік ортаға бақылау жүргізеді. Өндірістік ортаның сапасы үшін тиімділік критерийлері және бақылау жиілігі

технологиялық процестің сатылары мен шарттарына байланысты (ашық, жабық және оқшауланған орталар).

18.16. Әдетте, технологиялық бақылау кезінде мыналар ескеріледі:

жасушалардың жұмыс қорын ұстау (егер ол болса);

дұрыс себу және өсірінді өсімі;

жасушаларды культивациялау немесе ферментациялау кезіндегі критикалық жұмыс параметрлерін бақылау;

жасушалардың өсу процесін, олардың тіршілік қабілетін (жасушаларды культивациялаудың көптеген процестері үшін) және мақсатқа сай болғанда өнімділігін бақылау;

жинау және тазалау рәсімдері, онда аралық өнімді немесе БФС контаминациядан (әсіресе микробиологиялық тектегі контаминация) және сапасының нашарлауынан бір уақытта қорғай отырып жасушалардың, жасуша қалдықтарының орта компоненттерінің жойылуы орын алады;

технологиялық процестің тиісті сатыларында биожүктемені және эндотоксин деңгейлерін бақылау (қажет болғанда);

вирустық қауіпсіздік мәселелері.

18.17. Егер мақсатқа сай болса, онда орта компоненттері, ие-жасушалардың ақуыздары, процеспен байланысты және қатарлас өнімнің қоспалары және контаминанттардың жойылғаны дәлелденеді.

18.2. Жасушалар қорын ұстау және жазбалар жүргізу

18.20. Жасушалар қорын пайдалану бұған өкілеттігі бар тұлғаларға рұқсат етіледі.

18.21. Жасушалардың қоры жасушалардың тіршілік қабілетін сақтауды және контаминацияның алдын алуды қамтамасыз етуге арнайы тағайындалған жағдайларда сақталады.

18.22. Жасушалар қорындағы құтыларды пайдалану және сақтау шарттары бойынша жазбалар жүргізу және сақтау керек.

18.23. Қажет жағдайда жасушалар қорын олардың пайдалануға жарамдылығын анықтау мақсатында ауық-ауық тексеріп тұрады.

18.24. Жасушалар банкін ұстап тұру бойынша барынша егжей-тегжейлі ақпарат тиісті нормативтік құқықтық актілерде берілген.

18.3. Жасушаларды өсіру немесе ферментация

18.30. Егер жасушалық субстраттарды, орталарды, буферлер мен газдарды асептикалық жағдайларда қосатын болса онда мүмкіндігінше жабық немесе оқшауланған жүйелер пайдаланады. Егер бастапқы ыдыстағы сеппе немесе келесі тасымалдар немесе қоспалар (орталар, буферлер) ашық ыдыстарда орындалса онда контаминация қаупін жоққа шығару үшін бақылауды және тиісті шараларды жүзеге асыру керек.

18.31. Егер микробтық контаминация БФС сапасына ықпал ететін болса онда ашық ыдыстар пайдаланылатын операциялар биологиялық қауіпсіздікті қамтамасыз ететін бокста немесе осылайша бақыланатын өндірістік ортада жүргізіледі.

18.32. Жасуша өсіріндісімен жұмыс істегенде қызметкерлер арнайы киім киеді және арнайы сақтандыру шаралары сақталады.

18.33. Белгіленген үдерістің тұрақтылығын қамтамасыз ету үшін критикалық жұмыс параметрлері (мысалы, температура, pH, араластыру жылдамдығы, газдарды қосу, қысу) бақыланады. Сондай-ақ өсім , тіршілік қабілеті (жасушаларды культивациялау үдерістерінің көбі үшін) және мақсатқа сәйкес болса жасушалардың өнімділігі бақыланады. Критикалық параметрлер үдерістен үдеріске әр түрлі болады және классикалық ферментация үшін белгілі бір параметрлерді (мысалы, жасушалардың тіршілік қабілеті) бақылау талап етілмеуі мүмкін.

18.34. Жасушаларды культивациялау үшін пайдаланылатын жабдық пайдаланылғаннан кейін тазаланады және стерилизацияланады. Қажет болғанда ферментация жүргізуге арналған жабдық та тазаланады, зарарсыздандырылады және стерилизацияланады.

18.35. Егер БФС сапасына жағымсыз ықпалдың алдын алу үшін жарамды болса құнарлы орталар оларды пайдалану алдында стерилизацияланады.

18.36. Контаминацияны және жүзеге асырылуы қажет іс-әрекеттерді анықтау үшін тиісті рәсімдер бар. Оларға өнімге контаминацияның ықпалын анықтау рәсімдері және жабдықты деконтаминациялау және оны бұл жабдықты келесі серияларды өндіру үшін пайдалануға мүмкіндік беретін жағдайға

	қайтару рәсімдері жатады. Ферментация үдерісінде анықталған бөгде организмдер қажет жағдайда олардың өнім сапасына ықпалын сәйкестендіреді және бағалайды. Мұндай бағалаудың нәтижелері алынған материалды пайдалану мүмкіндігі туралы мәселені шешу кезінде назарға алады. 18.37. Контаминация анықтау жағдайларының жазбалары сақталады. 18.38. Түрлі өнімдерді өндіру циклдарының арасында әмбебап (өнімнің көптеген түрлерін өндіруге арналған) жабдықты тазартқаннан кейін айқаспалы контаминация қаупін жоққа шығару мақсатында қосымша сынақтар жүргізу талап етіледі.
	18.4. Жинау, бөлу және тазарту 18.40. Жасушаны немесе жасуша компоненттерін жоюға арналған, сондай-ақ бұзылғаннан кейін жасуша компоненттерін жинауға арналған жинау сатылары жабдықтың көмегімен және контаминация қаупін жоққа шығаруға арналған аймақтарда жүзеге асырылады. 18.41. Микроорганизм-продуцентін, жасуша қалдықтарын және орта компоненттерін (бұзылуды, контаминацияны және сапаның төмендеуін жоққа шығару кезінде) жоюға немесе белсенділігін жоғалтуға мүмкіндік беретін жинау және тазалау рәсімдері тұрақты сападағы аралық өнім немесе БФС алуды қамтамасыз ететін болып табылады. 18.42. Пайдаланылғаннан кейін барлық жабдық белгіленген тәртіпте тазартылады және санитариялық өңдеуге жатады. Аралық өнімнің және БФС бірнеше келесі серияларын жабдықты тазаламай өндіру бұл олардың сапасына ықпал етпейтін жағдайда ғана жол беріледі. 18.43. Ашық жүйелерді пайдалану кезінде тазалау өнім сапасының сақталуын қамтамасыз ететін өндіріс ортасының бақыланатын жағдайларында жүргізіледі. 18.44. Егер жабдық өнімнің алуан түрлерін өндіру үшін пайдаланалатын болса онда арнайы хроматографиялық шайырларды пайдалану немесе қосымша сынақтар жүргізу сияқты бақылаудың қосымша түрлерін қолдануға болады.
	18.5. Вирустарды жою немесе белсенділігін жоғалту сатылары 18.50. Барынша нақты ақпарат алу үшін тиісті нормативтік құқықтық актілер пайдаланылады. 18.51. Вирустарды жою немесе белсенділігін жоғалту сатылары кейбір үдерістер үшін өңдеудің критикалық сатылары болып табылады және оларды валидациядан өткен параметрлер шегінде жүзеге асырады. 18.52. Вирустарды жою немесе белсенділігін жоғалту сатыларынан өткен өнімнің бұл сатылардан өтпеген өнім вирустарынан потенциалды контаминациялануының алдын алу үшін тиісті сақтандару шаралары қабылданады. Сондықтан ашық жүйелердегі өңдеуді басқа технологиялық үдеріс сатыларынан бөлінген және жеке ауа өңдеу жүйелері бар аймақтарда жүзеге асырылуы тиіс. 18.53. Бір ғана жабдықты, әдетте, тазалаудың түрлі сатыларында пайдаланбайды. Егер бір ғана жабдықты пайдалану қажет болса оны пайдалану алдында тиісті түрде тазаланады және санитариялық өңдеуге жіберіледі. Алдыңғы сатылардан вирустардың ықтимал тасымалдануының алдын алу үшін тиісті сақтандару шаралары қабылданады (мысалы, жабдық немесе өндіріс ортасы арқылы).
19.	**Клиникалық зерттеулерге немесе сынақтарға арналған БФС**
	19.1. Жалпы талаптар 19.10. Осы Стандартда сипатталған бақылаудың барлық түрлері әзірлеу кезінде зерттеу жүргізуге арналған түпнұсқалық БФС өндіргенде жарамды емес. 19.11. Клиникалық зерттеулерге арналған БФС өндіру кезінде жүзеге асырылатын бақылау құрамына БФС кіретін дәрілік препаратты әзірлеу фазасын сай келеді. Зерттеу үдерісі және әдістемелері дәрілік препаратты зерттеу үдерісі және клинкаға дейінгі зерттеуден клиникалық зерттеуге жылжуы туралы жиналған білімге қарай өзгертулер енгізу мүмкіндігін қамтамасыз ету үшін икемді болып табылады. Дәрілік препаратты әзірлеу БФС критикалық зерттеулерге арналған дәрілік препаратта қолдану үшін алынатын сатыға жеткенде өндірушілер БФС оның сапасын қамтамасыз ету үшін қажетті өндірістің және бақылаудың тиісті рәсімдерін пайдалану арқылы тиісті техникалық құралдардың көмегімен өндірілгеніне кепілдік берулері тиіс.
	19.2. Сапа 19.20. Клиникалық зерттеулерге арналған БФС өндіру кезінде осы Стандарттың тиісті талаптарын және әрбір сериянның тиісті мақұлдау рәсімін қолданады.

19.21. Клиникалық зерттеулерге арналған БФС әрбір сериясын мақұлдау немесе бас тарту үшін өндірістен бөлек тәуелсіз сапа бөлімін (бөлімдерін) ұйымдастыру қажет.

19.22. Әдетте сапа бөлімі (бөлімдері) орындайтын сынақтар жүргізу бойынша функциялардың кейбірі басқа бөлімшелерде жүзеге асырылады.

19.23. Сапаға қатысты шараларды бастапқы шикізатты, қаптау материалдарын, аралық өнімді және БФС сынау жүйесіне кіреді.

19.24. Өндіріспен және сапамен байланысты проблемалар талданады.

19.25. Клиникалық зерттеулерге арналған БФС таңбалану мәтіні тиісті түрде бақыланады, онда зат зерттеу мақсаттарына арналғандығы көрсетіледі.

19.3. Орын-жайлар мен жабдық

19.30. Клиникалық зерттеулердің барлық фазалары, оған қоса клиникалық зерттеулерге арналған БФС серияларын өндіру үшін тәжірибе алаңдарын немесе зертханаларды пайдалану кезінде жабдық калибрленгеніне, тазартылғанына және өз тағайындалуына сай келетініне кепілдік беретін рәсімдер қарастырылады.

19.31. Жабдықты пайдалану тәртібі бастапқы шикізатпен жұмыс жүргізуді контаминация және айқаспалы контаминация қаупін барынша азайтатындай түрде кепілдік береді.

19.4. Бастапқы шикізатты бақылау

19.40. Клиникалық зерттеулерге арналған БФС өндіргенде пайдаланылатын бастапқы шикізат сынақтар жүргізу арқылы бағалайды немесе жеткізуші жүргізген талдау нәтижелерімен бірге алуы және түпнұсқалылығына қатысты сынақ жүргізуі мүмкін. Егер зат қауіпті деп есептелсе жеткізуші жүргізген талдау жеткілікті болады.

19.41. Кейбір жағдайларда бастапқы шикізаттың жарамдылығы оның шағын масштабтағы реакциясын жүргізгендегі жарамдылығы негізінде пайдаланар алдында анықтайды (яғни, испытания функциональді жарамдылық сынақтары), бұл жалғыз талдамалық сынақтардан ғана қарағанда дұрысырақ.

19.5. Өндіріс

19.50. Клиникалық зерттеулерге арналған БФС өндіргенде зертханалық журналдарда, серия бойынша жазбаларда немесе басқа да тиісті құралдардың көмегімен бекітіледі. Бұл құжаттарға өндірістік шикізатты пайдалану туралы, жабдықтар туралы, технологиялық үдеріс, сонымен қатар ғылыми қадағалау кіреді.

19.51. Өнімнің күтілетін шығыстары өндірістік масштабта орындалатын үдерістегі өнімнің күтілетін шығыстарынан қарағанда айырмашылығы үлкенірек және анықталғаштығы төменірек болуы мүмкін. Күтілетін шығыстың шамасынан ауытқу себептерін тергеу талап етілмейді.

19.6. Валидация

19.60. Егер БФС бір сериясы өндірілген болса немесе БФС әзірлеу кезіндегі үдерістің өзгерісі сериялардың жаңғыруын күрделі немесе дәл емес жасаса онда клиникалық зерттеулерге арналған БФС өндіру үдерісінің валидациясы әдетте мақсатқа сай емес. Әзірлеудің осы сатысында БФС сапасы бақылаудың, калибрлеудің бірігуімен және қажет жағдайда жабдықты тексерумен қамтамасыз етіледі.

19.61 Егер серияларды коммерциялық пайдалану үшін өндірсе, тіпті мұндай серияларды тәжірибелік немесе тәжірибелік-өнеркәсіптік масштабта өндірілсе де үдеріс валидациясын осы Стандарттың 3-бөлімі 12-тарауына сәйкес жүргізеді.

19.7. Өзгерістер

19.70. Өзгерістерді әзірлеу уақытында жаңа білімдер алу және өндіріс масштабының өсуіне қарай енгізеді. Технологиялық үдерістегі, спецификациялардағы немесе сынақ әдістемелеріндегі әрбір өзгеріс тиісті түрде тіркеледі.

19.8. Зертханалық бақылау

19.80. Клиникалық зерттеулерге арналған БФС серияларын бағалау үшін пайдаланылатын талдамалық әдістемелерге қарамастан валидациядан өтпей қалуы мүмкін, олар ғылыми негізделген болып табылады.

19.81. Барлық сериядағы мұрағат үлгілерін сақтау жүйесі ұйымдастырылады. Бұл жүйе тіркеуге өтініш мақұлданғаннан, аяқталғаннан немесе кері қайтарғаннан кейін белгілі бір кезең ішінде әрбір мұрағат үлгісінің жеткілікті мөлшерінің сақталуын қамтамасыз етеді.

19.82 Осы Стандарттың II бөлімі 11.6 тарауында көрсетілгендей қайта сынақ жүргізу және жарамдылық мерзімінің өту датасын анықтау клиникалық зерттеулерге арналған бар БФС қатысты қолданылады. Клиникалық зерттеулердің ерте сатыларында болып табылатын жаңа БФС үшін Осы Стандарттың II бөлімі 11.6-тарауында көрсетілген алаптар қолданылмайды.

19.9. Құжаттама

19.90. Құжаттама жүйесі клиникалық зерттеулерге арналған БФС әзірлеу және өндіру барысында алынған ақпарат құжатпен ресімделетініне және пайдалану үшін қолжетімді екеніне кепілдік береді.

19.91. клиникалық зерттеулерге арналған БФС серияларының шығ,арылымдарын растау үшін пайдаланылатын талдамалық әдістемелерді әзірлеу және қолдану құжатпен ресімделген болуы тиіс.

19.92. Өндіру және бақылау және тиісті құжаттама бойынша жазбаларды сақтау жүйесі әзірленеді және енгізіледі. Бұл жүйе тіркеуге өтініш мақұданғаннан, аяқталғаннан және бас тартылғаннан кейінгі белгіленген уақыт кезеңінде жазбалар мен құжаттардың сақталуын қамтамасыз етеді.

20. Терминдер мен анықтамалар.

Белсенді фармацевтикалық субстанция, БФС – дәрілік препарат өндірісінде пайдалануға арналған және осылай пайдаланылғанда оның белсенді ингредиентіне (әсер етуші затына) айналатын зат немесе заттар қоспасы. Мұндай заттардың фармакологиялық немесе басқа да тікелей әсері болады; ауруларды емдеуге, диагностикалауға немесе алдын алуға, күтім жасауға, өңдеуге және организмнің құрылымына немесе физиологиялық функцияларына ықпалын тигізетін симптомдарды жеңілдетуге арналға

Биожүктеме – бастапқы шикізатта, БФС, аралық өнім немесе БФС өндірісіне арналған бастапқы шикізатта болуы мүмкін микроорганизмдер деңгейі мен түрі (мысалы, қолайсыз немесе қолайлы микроорганизмдер). Биожүктеме, егер оның деңгейлері белгіленген шектік мәндерден асып кетпесе немесе қолайсыз ретінде айқындалған микроорганизмдер табылмаса, контаминация болып санамайды;

Валидация – нақты бір үдеріс, әдістеме немесе жүйенің бастапқыда белгіленген қолайлылық критерийлеріне сәйкес нәтижелерге тұрақты алып келетініне жоғары дәрежеде сенімділік беретін құжат жүзінде ресімделген әрекеттер;

Қосымша материалдар – материалдар, аралық өнім немесе БФС өндірісінде қосалқы болып саналмайтын және өзінен өзі химиялық немесе биологиялық реакцияға қатыспайтын еріткіштерді қоспағанда (мысалы, сүзгіш материалдар, белсендірілген көмір және т.б.);

Күтілетін нәтиже – материал саны немесе зертхана, тәжірибе немесе өнеркәсіп жағдайларында осы материалды өндіргенде алдын ала алынған деректер негізіндегі технологиялық үдерістің кез келген сәйкесті сатысында күтілетін теориялық нәтиже пайызы;

Теориялық нәтиже – пайдаланылған материал саны негізінде анықталатын және нақты технологиялық үдеріс жағдайларында қандай да бір шығындар немесе ауытқулар болмаған жағдайда технологиялық үдерістің кез келген сәйкесті сатысында өндірілуі мүмкін шама.

Жарамдылық мерзімінің өту күні - БФС қаптамасында немесе заттаңбаларында көрсетілген және белгіленген жағдайларда сақтау кезінде БФС сипаттамалары спецификация шегінде қалуы тиіс және мерзімі өткен БФС пайдалануға болмайтын уақыт кезеңі айқындалған күн.

Қайта сыналу күні - Оның әріқарай пайдалануға жарамдылығын растау үшін материалға қайта тексеру өткізілетін күн.

Бастапқы шикізат – аралық өнім немесе БФС өндірісіне арналған бастапқы материалдарды, реактивтер мен еріткіштерді айқындауға пайдаланылатын жалпы түсінік.

БФС өндірісіне арналған бастапқы шикізат – БФС өндірісінде пайдаланылатын және маңызды құрылымдық фрагмент ретінде БФС құрылымына кіретін шикізат, аралық өнім немесе басқа да БФС. БФС өндірісіне арналған бастапқы шикізат бір немесе бірнеше жеткізушіден келісім-шарт немесе сауда келісімі бойынша сатып алынған немесе дербес өндірілуі мүмкін зат болып табылады. БФС өндірісіне арналған бастапқы шикізаттың, әдетте, белгілі бір химиялық қасиеттері мен құрылымы болады;

Калибрлеу – нақты бір аспаптың немесе құрылғының стандартты үлгіні пайдалану кезінде алынған нәтижелермен салыстырғанда белгіленген шектегі немесе барлық тиісті өлшемдер диапазонындағы стандартты үлгіге барабар болатын нәтижелерді беруін көріністеуі;

Карантин – олардың кейіннен мақұлдануы немесе қабылданбауы туралы шешім қабылданғанша физикалық тұрғыда немесе басқа да тиімді тәсілдермен оқшауланған заттар мен материалдың статусы;

Мамандандыру – құрал-жабдықтың немесе қосалқы жүйелердің тиісті үлгіде құрастырылғанын, дұрыс жұмыс істеп тұрғанын және іс жүзінде күтілген нәтижелерге алып келетінін құжат жүзінде айғақтайтын және растайтын әрекеттер. Мамандандыру валидацияның бір бөлігі болып табылады, бірақ мамандандырудың жекелеген сатылары өздігінен валидация үдерісінің элементтері бола алмайды;

Компьютермен жабдықталған жүйе – үдеріс немесе компьютерлік жүйемен біріктірілген операция;

Компьютерлік жүйе – белгілі бір функцияны немесе функциялар жинағын орындауға болатындай жобаланған және құрастырылған аппараттық қамтамасыз ету және тиісті бағдарламамен қамту компоненттерінің тобы;

Контаминация – технологиялық үдеріс, сынамаларды іріктеу, қаптау немесе қайта қаптау, сақтау немесе тасымалдау кезінде бастапқы шикізатқа, аралық өнімге немесе БФС-ке химиялық немесе микробиологиялық тектес қоспаларды немесе бөгде текті заттарды қосуға жол беріп алу;

Өндіріс үдерісі кезіндегі бақылау немесе өндірісішілік бақылау, операцияаралық бақылау: Технологиялық үдеріс барысында бақылау (мониторинг) және, қажет болса, үдерісті реттеу мақсатында және/немесе аралық өнім немесе БФС спецификацияларына сәйкестігін растау үшін жасалатын тексерулер;

Сапаны бақылау – спецификацияларға сәйкестігін тексеру немесе сынау;

Қолайлылық критерийлері немесе рұқсатты нормалары - Сынақтар нәтижелерінің сандық шектері, аралықтары немесе басқа да сай келетін қолайлылық критерийлері;

Қатер шегіндегі – БФС-тің өз спецификациясына сәйкестігін қамтамасыз ету үшін алдын ала белгіленген критерийлер аясында сақтап отыру керек өндіріс сатысына, технологиялық үдеріс жағдайына, сынақтар талабына немесе кез келген басқа да елеулі параметрге немесе нысанға қатысты термин.

Дәрілік препарат – дәрілік пішін түріндегі дәрілік зат;

Материал – шикізатты, бастапқы шикізат, реактивтер, еріткіштер, қосалқы материалдар, аралық өнім, БФС пен қаптау және таңбалау материалдарын білдіретін жалпы түсінік;

Жатыр сұйықтығы – кристалдану немесе бөліну үдерістерінен кейінгі қалдық сұйықтық. Жатыр сұйықтығында реакцияға ұшырамаған заттар, аралық өнім, БФС және (немесе) қоспалардың аздаған мөлшері болады. Ол әріқарай өңдеуге пайдаланылады;

Партия нөмірі – "серия нөмірі" терминінің анықтамасына ұқсас.

Серия нөмірі немесе партия нөмірі – сериямен немесе партиямен сәйкестендірілетін және солардың негізінде оның өндірілу және таратылу тарихын айқындауға болатын сандардың, әріптердің және/ немесе символдардың ерекше біріктірілімі;

Сапаны қамтамасыз ету – барлық БФС олардың болжамды қолданылуына қажетті сапада болатындай, ал барлық сапа жүйелері жұмыс жағдайында сақталып тұратындай қамтамасыз етуге бағытталған бүкіл ұйымдастыру іс-шараларының жиынтығы;

Сапа бөлімі немесе бөлімдері – өндірісіне қарамастан сапаны қамтамасыз ету бойынша да, сапаны бақылау бойынша да міндеттер орындайтын бөлімше. Бұл сапаны қамтамасыз ететін және сапаны бақылайтын жекелеген қызметтер, немесе ұйымның ауқымы мен құрылымына қарай бір тұлға немесе тұлғалар тобы болуы мүмкін;

Қабылдамау – бекітілген нұсқаулықтан немесе белгіленген стандарттан бас тарту;

Айқаспалы контаминация – материалдың немесе өнімнің басқа материалмен немесе өніммен ластануы ;

Өңдеуден өткізу – қолайлы сападағы аралық өнім немесе БФС алу үшін стандарттарға немесе спецификацияларға сәйкес емес аралық өнім немесе БФС өңдеу мақсатында жолға қойылған өндірістік үдерістен ерекшеленетін бір немесе бірнеше сатыдан өткізу (мысалы, басқа еріткіш арқылы қайта кристалдандыру);

Қайтадан өңдеу – стандарттарға немесе спецификацияларға сәйкес келмейтін өнімді қоса, аралық өнім немесе БФС үдерісіне қайта оралу және бекітілген өндірістік үдерістің бір бөлігі болып табылатын кристалдандыру сатысын немесе басқа сәйкесті химиялық немесе физикалық өңдеу сатыларын (мысалы, дистилляция, фильтрация, хроматографиялау және бөлшектеу) қайтадан өткізу. Өндіріс үдерісіндегі бақылау сатының аяқталмағанын көрсеткеннен кейін технологиялық үдеріс сатысын өткізуді жалғастыру қайта өңдеу емес, әдеттегі үдерістің бір бөлігі болып саналады;

Қол қойылған немесе қол қою – белгілі бір әрекетті орындаған немесе тексеру жүргізген тұлғаның қолы. Бұл қол аты-жөні, аты мен тегінің қолмен жазылған толық нұсқасы, жазумен қойылған қол, жеке мөр немесе дәлме-дәл және электронды қорғалған қол түрінде болуы мүмкін;

Қоспа – аралық өнім немесе БФС құрамында болатын, негізінде болмағаны дұрыс кез келген компонент;

Келісім-шарт бойынша жұмыс істейтін өндіруші (contract manufacturer) – бастапқы өндірушінің тапсырмасы бойынша өндірістік қызметтің белгілі бір түрін орындайтын өндіруші;

Өндіріс – БФС материалдарын қабылдап алумен, технологиялық үдеріспен, қаптаумен, қайта қаптаумен, таңбалаумен, қайта таңбалаумен, шығарылылыммен, сақтаумен және жөнелтумен байланысты бақылау операциялары мен түрлері;

Аралық өнім – БФС өндірісінің технологиялық үдеріс сатылары барысында алынатын және әрі қарай молекулалық өзгерістерге ұшырайтын немесе БФС-ке айналмас бұрын тазартудан өтетін материал. Аралық өнім технологиялық үдеріс барысында ыдырауға ұшырайды немесе ұшырамайды. Осы Стандарттың 2 бөлімі өндірістің басталу сәтіндегі БФС ретінде өндіруші белгілеген сәттен кейін өндірілген аралық өнімге ғана қатысты болады;

Валидация хаттамасы – валидацияны қалай өткізу керек екенін көрсететін және қолайлылық критерийлерін айқындайтын құжат жүзінде ресімделген жоспар. Мысалы, өндірістік үдерістің валидация хаттамасында технологиялық құрал-жабдық, үдерістің қатер шекті параметрлері және оның жұмыс режимдері, өнім сипаттамалары, сынамаларды іріктеу, жинақталатын сынақтар деректері, валидациялық циклдар саны және қолайлы сынақтар нәтижелері атап көрсетіледі;

Қоспалар бейіні – БФС құрамында болатын сәйкестендірілген және сәйкестендірілмеген қоспалар сипаттамасы;

Рәсім – орындалуы тиіс операциялардың, сақтандыру шараларының және аралық өнім немесе БФС өндірісіне тікелей немесе жанама қатысы бар іс-шаралардың құжатты ресімделген сипаттамасы;

Еріткіш – аралық өнім немесе БФС өндірісі кезінде ерітінділер немесе суспензиялар дайындалатын орта ретінде пайдаланылатын органикалық немесе органикалық емес сұйықтық;

Серия немесе партия – технологиялық үдеріс нәтижесінде алынған материалдың нақты саны немесе белгіленген шектерде біртектес деп санауға болатын үдерістер сериялары. Үздіксіз өндіріс жағдайында серия өнімнің белгілі бір бөлігіне сәйкес болуы мүмкін. Бұл жағдайда сериялар көлемін не бекітілген санымен, не белгілі бір уақыт аралығында өндірілген санымен айқындауға болады;

Спецификация – сынақтардың, тиісті сынақтарға арналған сандық шекаралар, аралықтар немесе басқа критерийлер түрінде болатын талдамалы әдістемелерге және қолайлылық критерийлеріне жасалатын сілтемелердің тізбесі. Спецификация материал болжамды қолдануға қолайлы болып саналуы үшін сәйкес болу керек критерийлер жинағын белгілейді. "Спецификация сәйкестігі" атап көрсетілген талдамалы әдістемелерге сай сынақтан өткен материалдың қолайлылық критерийлеріне сәйкес келетінін білдіреді;

Стандартты үлгі, екінші – ағымдағы зертханалық талдауларға арналған стандартты үлгі ретінде пайдаланылатын, бастапқы стандартты үлгімен салыстыру арқылы жолға қойылған сапасы мен тазалығы дәлелденген субстанция;

Стандартты үлгі, бастапқы – кеңейтілген талдамалық сынақтар арқылы дәлелденген және тазалығы жоғары дәрежедегі түпнұсқалық зат болып табылатын субстанция. Бұл стандартты үлгі төменде келтірілген тәсілдердің бірі арқылы алынады:

1) ресми танылған көзден алынған;

2) тәуелсіз синтез арқылы;

3) тазалық дәрежесі жоғары өндірісте пайдаланылатын заттан алынған;

4) өндірісте пайдаланылатын затты кейінгі тазалау арқылы.

Технологиялық үдеріс – БФС материалдарын қабылдап алуды, өңдеу мен қаптауды қамтитын БФС өндірісіне қатысты барлық операциялар;

Қаптама материалы – сақтау және тасымалдау кезінде аралық өнімді немесе БФС қорғауға арналған кез келген материал.

III бөлім

Тиісті өндірістік практикамен байланысты құжаттар

Өндірістік алаңның дерекнамасын құру бойынша түсініктемелер

1. Кіріспе

1.1. Өндірістік алаңның дерекнамасы (бұдан әрі - дерекнама) дәрілік заттардың өндірушісі әзірлейтін құжат және өндірістік алаңның сапасы мен қызметі саласындағы саясат туралы, аталған алаңда жүргізілетін дәрілік заттар өндірісі бойынша операциялар жүргізу кезіндегі технологиялық процесс және/немесе сапаны бақылау туралы, сонымен қатар шекаралас және көршілес ғимараттардағы қандай да бір тығыз өзара байланысқан жұмыстар туралы арнайы ақпаратты қамтиды. Егер аталған алаңда өндіріс бойынша операциялардың бөлігі ғана жүзеге асырылатын болса, онда өндірістік алаңның дерекнамасына осы операциялар ғана, мысалы, талдау, қаптау және т.б. сипатталады.
1.2. Уәкілетті органға өндірістік алаңның дерекнамасы берілген жағдайда жалпы қадағалауда пайдалы болатын осы Стандарттың талаптарымен байланысты, сонымен қатар инспекциялауды осы Стандарттың талаптарына сәйкестікке тиімді жоспарлау және жүргізу үшін пайдалы болатын өндірушінің қызметі туралы анық апарат ұсынылады.
1.3. Өндірістік алаңның дерекнамасы жеткілікті ақпаратты қамтиды, алайда, мүмкін болғанша, оның көлемі қосымшасын қоспағанда 25-30 беттен аспайды. Қарапайым жоспарлар, суреттер және сызбалар сипаттамалық баяндаудан қарағанда дұрысырақ деп. Есептеледі. Өндірістік алаңның дерекнамасы және оған қосымшалар А4 форматының парақтарында басу кезінде оңай оқылады.
1.4. Өндірістік алаңның дерекнамасы өндірушінің сапань басқару жүйесіне жататын құжаттаманың бөлігін құрайды, оны актуалды жағдайда сақтау керек. Өндірістік алаңның дерекнамасында нұсқа намірі және қолданысқа енгізу датасы, сонымен қатар келесі қарау датасы көрсетіледі. Бұл құжат ағымдағы қызметтің өзектілігін және сипатын қамтамасыз ету мақастында жүйелі түрде қаралады. Әрбір қосымшада қолданысқа енгізудің жеке-жеке датасы болуы мүмкін, бұл оның тәуелсіз қайта қаралуын жүзеге асыруға мүмкіндік береді.

2. Мақсаты

Осы құжаттың мақсаты – осы Стандарттың талаптарына сәйкестікке жоспарлау және инспекциялау жүргізгенде дерекнама құру бойынша дәрілік заттардың өндірушісіне ұсынымдар беру.

3. Қолданылу саласы

Дәрілік препараттардың барлық түрін өндірудің, қаптаудың және таңбалаудың, сынақ жүргізудің, байта таңбалаудың және байта қаптаудың өзі сияқты өндірістік қызметтің барлық түріне дерекнаманы дайындағанда және мазмұнын қалыптастырғанда қолданылады. Негізгі принципті донорлық қаннан немесе тіннен алынған дәрілік препараттарды өндірушілер, сон дай-ақ белсенді фармацевтикалық субстанциялардың өндірушілері дерекнаманы немесе тиісті құжатты дайындағанда пайдаланады. Кәсіпорында жүзеге асырылатын басқа да өндірістік қызмет Егер осындай жүргізілетін болса, фармацевтикалық қызметпен байланысты емес кәсіпорында (өндірістік алаңда) өндірістік қызметті сипаттау.

4. Өндірістік алаңның дерекнамасының мазмұны

1. Өндірістік алаң дерекнамасының пайдаланылатын форматының мазмұны мынадай:

2. Өндіруші туралы жалпы ақпарат

1.1. Байланысу ақпараты:

атауы және заңды мекенжайы;
өндірістің алаңның(дардың), осы алаң(дар)да орналасқан ғимараттар мен өндірістік учаскелердің атау(лар)ы және нақты мекенжай(лар)ы;
өнімнің ақаулығы және(немесе) қайтарылуы жағдайында байланысатын тәулік бойы жұмыс істейтін қызметкердің телефон нөмірін қоса байланыс ақпараты;
өндірістік алаңның сәйкестендіру нөмірі, мысалы.

1.2. Кәсіпорындағы өндірістік қызметті лицензиялау туралы ақпарат

дәрілік заттардың өндірісіне лицензияның көшірмесі;
тиісті уәкілетті органдар лицензиялаған өндіріс, импорт, экспорт, көтерме сауда бойынша қызметтің қысқаша сипаттамасы,
қазіргі уақытта алаңда өндірілген өнім түрлері;
инспекция жүргізген уәкілетті орагандардың атаулары (елі) және жүргізілген датасы көрсетілген соңғы 5 жылдағы алаңның GMP талаптарына сәйкестігіне жүргізілген инспекциялар тізбесі. Бар болса, қолданыстағы GMP талаптарына сәйкестік сертификатының көшірмесі;

2. Өндірушінің сапаны басқару жүйесі.

2.1. Өндірушінің сапаны басқару жүйесі:

кәсіпорындағы сапаны басқару жүйесінің қысқаша сипаттамасы және қолданылатын стандарттарға сілтеме;
жоғарғы басшылықты қоса сапа жүйесін ұстап тұру жауапкершілігі;
қызмет туралы ақпарат, оған қатысты кәсіпорын аккредитацияланған және сертификатталған, оған қоса аккредитациялау (сертификаттау) бойынша құжаттың датасы және мазмұны, аккредитация (сертификация) жөніндегі органдардың атаулары.

2.2. Дайын өнімнің шығарылымына рұқсаттама беру процедурасы:

шығарылымға рұқсаттама беру үшін сериялардың белгіленген талаптарға сәйкестігін растайтын Уәкілетті тұлға(лар)ға қойылатын квалификациялық талаптар (білімі және жұмыс тәжірибесі) егжей-тегжей сипаттау;
серияның белгіленген талаптарға сәйкестігін растау процедурасының жалпы сипаттамасы және шығарылымға рұқсаттама беру;
дайын өнімнің шығарылымына рұқсаттама берудегі, сонымен қатар тіркеу дерекнамасының сәйкестігін растаудағы Уәкілетті органның рөлі (оның ішінде карантиннен алып тастау);
егер бірнеше Уәкілетті тұлға өзара байланысатын болса Уәкілетті органдардың арасындағы келісім;
бақылау стратегиясында процестік-аналитикалық технология (ПАТ) және (немесе) нақты уақыттағы шығарылым немесе осы Стандарттың 17-қосымшасына (егер мұндайлар пайдалынылса) сәйкес параметрлер бойынша шығарылым пайдалынылғанын нұсқау.

2.3. Жеткізушілерді және мердігерлерді басқару:

жеткізу тізбектер, сонымен қатар сыртқы аудит бағдарламалары туралы ақпаратты қамтитын қысқаша резюме;
мердігерлерді, белсенді фармацевтикалық субстанция өндірушілерді және басқа да критикалық материал жеткізушілерін квалификациялау жүйесін қысқаша сипаттамасы;
өнімнің кеуекті энцефалопатияға қатысты басшылық талаптарына сәйкестігін қамтамасыз ету бойынша іс-шаралар;
контрафактылы, фальсификацияланған өнімге күдік болғанда немесе анықталған қабылданатын шаралар, оның ішінде оралмаған өнім (мысалы, қапталмаған таблеткалар), белсенді фармацевтикалық субстанция немесе қосымша заттар;
өндіріске және анализге қатысты сыртқы ғылыми, аналитикалық немесе басқа техникалық көмек пайдалану;
келісім-шарт бойынша өндірушілер мен зертханалардың тізбесі, оған қоса мекенжайы және байланыс ақпараты, сонымен қатар өндіру және сапаны бақылау бойынша келісім-шарттық қызмет үшін жеткізілімдер тізбегінің сызбалары (мысалы, асептикалық жағдайлардағы процестерге арналған бастапқы қаптамалық материал стерилизациясы, бастапқы шикізатты сынау). Бұл ақпарат дерекнамаға

4-қосымша ретінде ресімделеді;
тіркеу дерекнамасының талаптарына қатысты тапсырыс беруші мен орындаушы арасындағы жауапкершілікті бөлудің қысқаша шолуы.

2.4. Сапа үшін қауіптерді басқару:

өндіруші пайдаланатын сапа үшін қауіптерді басқару әдістемесінің қысқаша сипаттамасы; сапа үшін қауіптерді басқарудың қолданылу аясы және бағыты, оған қоса корпоративтік деңгейде жүзеге асырылатын кез келген қызметтің, сонымен қатар жергілікті қызметтіңқысқаша сипаттамасы. Жеткізілімдердің үздіксіздігін бағалау үшін сапа бойынша қауіптерді басқару жүйесін кез келген қолдану ескеріледі.

2.5. Өнім сапасына шолулар

әдістемені қолданудың қысқаша сипаттамасы

3. Қызметкерлер

сапаны басқарудағы, өндірістегі және сапаны бақылаудағы ұйымдық құрылымы (позиция лауазымдарын көрсетілген), оған қоса жоғарғы басшылық және Уәкілетті тұлға. сапаны басқарумен, өндіріспен, сапаны бақылаумен, тиісінше сақтаумен және өткізумен айналысатын қызметкерлер саны.

4. Орын-жайлар және жабдық

4.1. Орын-жайлар:

кәсіпорынның қысқаша сипаттамасы, өндірістік алаңның өлшемі және ғимараттар (құрылыстар) тізбесі. Егер өндіріс түрлі нарықтар үшін, мысалы, жергілікті, Одаққа мүше-мемлекеттердің, ЕО, АҚШ нарықтары үшін өндірістік алаңдардың түрлі ғимараттарында жүзеге асырылса өндірілетін өнім арналған нарықтар көрсетілген осы ғимараттардың (құрылыстардың) тізбесі келтіріледі; қарапайым жоспар немесе масштабы көрсетілген (архитектуралық және инженерлік сызбалар келтірілмейді) өндірістік учаскелердің (алаңдардың) сипаттамасы; орынжайлар тазалығының класы және іргелес аймақтардың арасындағы қысым айырмасы, сонымен қатар орынжайларда жүргізілетін технологиялық операциялар (мысалы, араластыру, толтыру, сақтау, қаптау) көрсетілген өндірістік аймақтардың жоспарлары мен сызбалары; аса уытты, қауіпті және бар болса сенсибилизациялайтын заттарды сақтау және өңдеу үшін арнайы аймақтарды белгілеу арқылы қойма орынжайларын және сақтау аймақтарын жоспарлары; жоспарларда белгіленбеген арнайы сақтау шарттарының қысқаша сипаттамасы, қажет болса;
4.1.1.ауаны қыздыру, вентиляциялау және кондиционирлеу жүйелерінің қысқаша сипаттамасы ауа берілуін, температураны, ылғалдықты, қысым айырмасын және ауа алмасу жиілігін, ауа рециркуляциясының деңгейін анықтау принциптері;
4.1.2. су дайындау жүйесінің қысқаша сипаттамасы: өндірілетін судың сапасын көрсету, жүйелердің схематикалық сызбалары;
4.1.3.бу, қысылған ауа, азот беру жүйелері сияқты басқа қамтамасыз ету жүйелерінің қысқаша сипаттамасы.

4.2. Жабдық

4.2.1. Критикалық бірліктер белгіленген негізгі технологиялық жыбдықтың және бақылау зертханалық жабдықтың тізбесі дерекнамаға 8-қосымшаға қосымша ретінде ресімдеу керек.
4.2.2.. тазалау және зарарсыздандыру: өніммен жанасатын беткейлердің тазалау және зарарсыздандыру тәсілдерін қысқаша сипаттамасы (мысалы, қолмен тазалау, автоматты "орнында тазалау" жүйесі).
4.2.3. осы Стандарттың талаптары тұрғысынан критикалық болып келетін компьютерленген жүйелер: осы Стандарттың талаптары тұрғысынан критикалық болып келетін компьютерленген жүйелердің сипаттамасы, арнайы бағдарламаланатын логикалық контроллері бар жабдықты қоспағанда.

5. Құжаттама

Құжаттама жүйесінің сипаттамасы: электронды немесе қолмен. Егер құжаттар мен жазбаларды өндірістік алаңнан тыс сақтаса немесе мұрағаттаса (дәрілік препараттардың қауіпсіздігін мониторингілеу бойынша деректерді қоса, бар болса): құжат (жазба) түрлерінің тізбесі, құжаттама сақталатын өзге алаңның атауы және мекенжайы сонымен қатар алаңнан тыс болып табылатын мұрағаттан құжат алу үшін шамалас уақыт.

6. Технологиялық процесс

6.1. Өнім түрлері:
өндірілетін өнім түрлері, оған қоса:
алаңда өндірілетін медициналық қолдану үшін дәрілік препараттар ретінде дәрілік түрлер тізбесі;
кез келген клиникалық зерттеулер үшін алаңда өндірілген дәрілік препараттардың дәрілік түрлер тізбесі ; егер сериялық өндірісте пайдаланылатындардан айырмашылығы болса өндірістік аймақтар мен қызметкерлер туралы ақпарат ұсынылуы керек;
уытты немесе қауіпті заттар (мысалы, жоғарғы фармакологиялық белсенділігі және/немесе сенсибилизациялаушы қасиеттері бар заттар);
арнайы тағайындалған орындарда немесе кампаниялардың (өндіріс циклдары) принципі негізінде өндірілген өнім түрлері, бар болса;
процестік-аналитикалық технологияны (РАТ) пайдалану, бар болса: тиісті технологияны және онымен байланысты компьютерленген жүйелердің жалпы сипаттамасы.

6.2. Үдерістер валидациясы:
үдерістер валидациясына қатысты жалпы саясаттың қысқаша сипаттамасы;
қайта өңдеуге және қайта жасауға қатысты саясат.

6.3. Материалдарды басқару және қоймалық сақтау:
бастапқы шикізатты, оралмаған және дайын өнімді қолдану бойынша шаралар, оған қоса сынамаларды сұрыптау, карантин, шығарылымға және сақтауға рұқсаттама беру;
бас тартылған материалдарды және өнімді қолдану шаралары.

7. Сапаны бақылау
Физикалық, химиялық, микробиологиялық және биологиялық сынақтарға қатысты өндірістік алаңда жүзеге асырылатын сапаны бақылау бойынша қызметтің сипаттамасы.

8. Дистрибьюция, шағымдар, өнім ақаулары және пікірлер

8.1. Дистрибьюция: өндірушінің жауапкершілігі бөлігінде:
өндірістік алаңның өнімі жеткізілетін ұйым типтері (дистрибьюцияға лицензия ұстаушылары, өнімге лицензия ұстаушылары) және олардың орналастырылуы (Одаққа мүше-мемлекттер, ЕО, АҚШ және т.б.) ;
әрбір тұтынушы/алушы өндірушіден дәрілік заттар алуға заңды құқығы бар екенін растау үшін қолданылатын жүйенің сипаттамасы;
тасымалдау уақытында тиісті жағдайларды қамтамасыз ету жүйесінің қысқаша сипаттамасы, мысалы, температура мониторингі (бақылау);
дистрибьюцияны ұйымдастыру және өнімнің қадағалануын қамтамасыз ететін тәсілдер;
өндіруші өнімінің жеткізілімдердің заңсыз тізбегіне түсуінің алдын алу шаралары.

8.2. Шағымдар, өнім ақаулары және пікірлер.
Шағымдармен, өнім ақауларымен және пікірлермен жұмыс істеу жүйесінің қысқаша сипаттамасы.

9. Өзін-өзі инспекциялау
Жоспарлы инспекциялау аймақтарын таңдау критерийлеріне аса назар аударылған өзін-өзі инспекциялау жүйесінің қысқаша сипаттамасы, практикалық шаралар және кейінгі әрекеттер.

Өндірістік алаң дерекнамасына қажетті қосымшалар тізбесі
1. Өндіріс бойынша қолданыстағы лицензияның көшірмесі;
2. Өндірілген дәрілік түрлердің тізбесі, оның ішінде халықаралық патенттелмеген атаулары (ХПА) немесе пайдаланылатын белсенді фармацевтикалық субстанция (БФС) жалпы қолданыстағы атаулар (егер болса) ;
3. Осы Стандарттың талаптарына сәйкестік қолданыстағы сертификатының көшірмесі;
4. Келісім-шарттық өндірушілер мен зертханалар тізбесі, оған қоса мекенжайлар мен байланыс ақпараты, сонымен қатар осы келісім-шарттық қызметті жүзеге асыру тізбегінің сызбалары.
5. Ұйымдық сызбалар;
6. Бастапқы шикізат пен қызметкерлер ағыны көрсетілген өндірістік аймақтардың жоспарлары, өнімнің әрбір түрі (дәрілік түрлері) үшін өндірістік үдерістің жалпы сызбасы;
7. Су дайындау жүйелерінің схематикалық сызбалары;
8. Негізгі технологиялық және зертханалық жабдықтар тізбесі.

Сапа үшін қауіптерді басқару

Алғы сөз
Сапа үшін қауіптерді басқару өндірісте ғана емес, сондай-ақ фармацевтикалық әзірлемесіне қатысты да,

	сонымен қатар сапаға қатысты тіркеу дерекнамасының бөлімін құру кезінде қолданылады. Сапа үшін қауіптерді басқаруды уәкілетті органдар сапамен байланысты тіркеу дерегінің бөлігін фармацевтикалық бағалау кезінде, сонымен қатар осы Стандарттың талаптарына сәйкестікке инспекция жүргізу кезінде және болжамды ақаумен байланысты тергеулерде қолданылады.
	1. Кіріспе
	Фармацевтикалық өнеркәсіпте сапа үшін қауіптерді басқару тиімді сапа жүйесінің маңызды компоненті болып табылады. Қауіп зиян тигізу ықтималдығының және осындай зиянның ауырлығының бірігуі ретінде анықталады. Қауіптерді басқару үдерісін барлық тараптардың бірдей түсінуіне қол жеткізу қиын, өйткені тараптардың әрбірі ықтимал зиянды әр түрлі түсінеді, зияннның туындау ықтималдығы және оның ауырлық сипаттамалары әрбір қатысушы үшін әр түрлі болады. Фармацевтикалық өнім жағдайында, түрлі мүдделі тұлғалар болса да (оның ішінде пациенттер, медицина қызметкерлері, үкімет органдары және өнеркәсіп) сапа үшін қауіптерді басқарудың бастапқы мәнінде пациенттің қорғанысы бар. Дәрілік препараттың, оның компоненттерімен қоса өндіру және қолдану кезінде белгілі бір деңгейде міндетті түрде қауіптер болады. Сапа үшін қауіптер жалпы қауіптің бір құрамдасы ғана болып табылады. Өнім сапасы өнім жарамды кезінде дәрлік препараттың сапасы үшін мәні бар сипаттамалар клиникалық зерттеулер кезінде пайдаланылған дәрілік препараттардыкіндей түрде болып тұратынын түсіну маңызды. Сапа үшін қауіптерді басқарудың тиімді тәсілі әзірлеу және өндіру барысында сәйкестендірудің алдын алу тәсілдерін және сапамен байланысты ықтимал проблемаларын бақылауды орнату көмегімен пациентке әрі қарай дәрілік препараттың жоғарғы сапасын кепілдендуруі мүмкін. Сапа үшін қауіптерді басқаруды қолдану сапамен проблема туындаған жағдайда шешімдер қабылдау процедурасын жетілдіре алады. Сапа үшін қауіптерді тиімді басқарудың ең жақсы және негіздірек шешімдердің қабылдануына, уәкілетті органдарға потенциалды қауіптермен мәселелерді шешу бойынша кәсіпорын мүмкіндіктеріне қатысты кепілдік беруге ықпал етеді, сонымен қатар уәкілетті органдар тарапынан тікелей бақылау масштабына және деңгейіне жағымды ықпал етеді. Аталған құжаттың мақсаты – сапа үшін қауіптерді басқарудың жүйелі тәсілін ұсыну. Қауіптерді басқару сапаға қойылатын талаптарды толықтырады және дәрілік заттардың сапасына қол жеткізуге арналған принциптерге қатысты арнайы нұсқаулар ұсынады, бұл өнімнің жарамды кезінде белсенді фармацевтикалық субстанцияның және дәрілік препараттардың сапасына қатысты уәкілетті органдардың, сондай-ақ кәсіпорынның қызметкерлер тарапынан қауіптерге қатысты тиімді және тізбекті шешімдер қабылдауға ықпал етеді. Сапа үшін қауіптерді басқаруды тиісті қолдану белгіленген талаптарды сақтауға қатысты өндірушілердің міндеттерін орындауларын жеңілдетеді (алайда оларды жоққа шығармайды), сонымен қатар өндіруші-кәсіпорын тұлғалары мен уәкілетті органдар арасындағы ақпараттың тиісті алмасуын ауыстырмайды.
2.	**Жалпы ережелер**
	Сапа үшін қауіптерді басқаруға әзірлеу, өндіру, көтерме сауда, сонымен қатар белсенді фармацевтикалық субстанциялардың, дәрілік препараттардың, биологиялық және биотехнологиялық дәрілік препараттардың (оған қоса бастапқы шикізатты, еріткіштерді, дәрілік препараттарға арналған қаптау және таңбалау материалдарын, биологиялық және биотехнологиялық дәрілік препараттарды пайдалану) жарамды кезінде өтінімдерді (шолулар) және оларды ұсыну үдерістері кіреді.
3.	**Сапа үшін қауіптерді басқарудың принциптері**
	Сапа үшін қауіптерді басқарудың екі негізге алынатын принципі бар: сапа үшін қауіптерді бағалау ғылыми деректерге негізделген және пациенттің қорғанысымен тікелей байланысты; сапа үшін қауіптерді басқару үдерісін күшейту, формализациялау және құжатпен ресімдеу деңгейі қауіптер деңгейіне сай келеді.
	4. Сапа үшін қауіптерді басқарудың жалпы үдерісі Сапа үшін қауіптерді басқару моделі осы Стандарттың 1-суретінде келтірілген. Басқа да модельдер қолданылуы мүмкін. Бұл құрылымның әрбір компонентінің мәні түрлі жағдайларда әр түрлі болады,

бірақ сенімді үдеріс жеке қауіпке сай келетін деңгейге дейін детализацияланған барлық компоненттерді ескереді.

4.1. Міндеттері

Сапа үшін қауіптерді басқару бойынша қызметті, әдетте, түрлі білім саласындағы мамандар кіретін топтар жүзеге асырады. Топтарды қалыптастырғанда оларға сапа үшін қауіптерді басқару үдерісіне қатысты білімге ие тұлғаларға қосымша тиісті салалардағы сарапшыларды қосу керек (мысалы, сапа, бизнесті дамыту, инжиниринг, регуляторлық қызмет, технология, сатылым және маркетинг, заң қызметі, статистика және клиника бөлімі).

Шешім қабылдауға жауапты тұлғалар:

түрлі қызмет түрлері және ұйымның түрлі бөлімшелері арасындағы сапа үшін қауіптерді басқару координациясына жауапкершілік артады;

сапа үшін қауіптерді басқару үдерісі анықталғанын, қолданыста болып табылатынын тексерілетінін, сонымен қатар жеткілікті ресурстар бар екенін кепілдендіреді.

4.2. Сапа үшін қауіптерді басқару үдерісінің басталуы

Сапа үшін қауіптерді басқаруға қауіптерге қатысты ғылыми негізделген шешімдер қабылдауды координациялауға, жеңілдетуге және жетілдіруге арналған жүйелі үдерістер кіреді. Сапа үшін қауіптерді басқару үдерісін бастау және жоспарлау үшін қолданылатын ықтимал сатыларға мыналар кіреді:

проблемалы (немесе) қауіп төндіретін мәселені анықтау, оған қоса қауіп мүмкіндігін белгілейтін тиісті ұйғарымдар;

бастапқы ақпаратты және/немесе қауіптерді жалпы бағалауға қатысы бар адам денсаулығына потенциалды қаупі, зияны немесе ықпалы туралы деректер жинау;

басшыны және қажетті ресурстарды анықтау;

шешім қабылдау деңгейін қауіптерді басқару үдерісін жүзеге асыру мүмкіндігімен байланыстыратын график құру.

4.3. Қауіптерді жалпы бағалау

Қауіптерді жалпы басқару қауіптерді сәйкестендіруден, сонымен қатар осы қауіптердің ықпалымен байланысты қатерлерді талдаудан және бағалаудан тұрады. Сапа үшін қауіптерді басқаруды проблеманы анық сипаттаудан немесе қауіп аспектісінен бастайды. Егер қарастырылып отырған қауіп айқын анықталған болса қауіптерді басқарудың тиісті инструменті, сонымен қатар қауіп аспектісіне қатысты ақпарат түрлері белгіленеді. Қауіптерді жалпы бағалау мақсатында қауіптерді айқын анықтау үшін үш негізге алынатын мәселе көбінесе пайдалы:

Қауіпті сәйкестендіру бойынша ақпаратқа алдыңғы деректер, теориялық анализ, дәлелді қорытынды, сонымен қатар мүдделі тараптардың сұрақтары кіреді. Қауіпті сәйкестендіру дұрыс емес және және ықтимал салдар қалдыра отырып орындалуы мүмкін екендігімен байланысты. Бұл сапа үшін қауіптерді басқару үдерісінің келесі сатылары үшін негіз болады.

Қауіптерді талдау оқиға ықтималдығы мен залалдың ауырлығы арасындағы сапалық жән сандық байланысты белгілейді. Қауіптерді басқарудың кейбір инструменттері үшін қауіпті анықтау мүмкіндігі (анықтауға деген қабілет) де қауіпті бағалау факторы болып табылады.

Қауіпті бағалау кезінде қауіптердің белгіленген тиімділік критерийлерімен сәйкестендірілген және талданған қауіпті салыстырады. Қауіпті бағалау кезінде осы Стандарттың 695 тармағында көрсетілген барлық үш негізге алынатын мәселе бойынша дәлелдемелердің негізділігін қарастырады.

Қауіптерді жалпы бағалау кезінде деректер жинағының негізделуі маңызды, өйткені бұл нәтиженің сапасын анықтайды. Олқылықтарды және ықтимал екіұштылық себептерді анықтау нәтиженің дұрыстығын және (немесе) шектеудің анықталуын арттырады. Екіұштылық үдеріс туралы толық емес білімдердің, оның күтілетін немесе күтілмеген өзгерісінің салдары болып табылады. Екіұштылықтың қарапайым себептері ол фармацевтикалық саладағы білімнің жеткіліксіздігі және үдерісті түсіну жеткіліксіздігі, зиян себептері (мысалы, үдерістің дұрыс емес режимдері, өзгергіштік себептері), проблемаларды анықтау мүмкіндігінің жеткіліксіздігі.

Қауіптерді жалпы бағалау нәтижесі не қауіптерді сандық бағалау, не қауіп диапазонын сапалық сипаттау болып табылады. егер қауіптер сандық жағынан көрсетілсе ықтималдықтың сандық көрсетілуін пайдаланады. "Жоғарғы", "орташа" немесе "төмен" сияқты сандық белгілерді пайдалану арқылы қауіпті көрсету, ол қаншалықты мүмкін болса соншалықты толық анықталады. Қауіптерді

	саралау кезінде белгілерді әрі қарай анықтау үшін "қауіптер шкаласын" пайдаланады. Қауіптерді сандық жалпы бағалау кезінде қауіпті бағалау қауіптің туындауына ықпал ететін жағдайлардың жиынтығы ретінде ұсынылған спецификалық салдарларының ықтималдығын қарастырады. Қауіптерді сандық бағалау осы уақытта орын алған нақты бір салдарға қатысты қолданылады. Қауіптерді басқарудың кейбір инструменттері үшін салыстырмалы қауіпті жалпы бағалау бойынша ауырлықтың және ықтималдықтың көптеген деңгейлерімен комбинацияда қауіптің салыстырмалы өлшемін де пайдалануға болады. Шкаланы белгілеу үдерісінің аралық сатыларында кейде қауіптердің сандық бағалауын қолданады.
	4.4. Қауіптерді бақылау Қауіптерді бақылау қауіптерді төмендету және/немесе қабылдау бойынша шешімдердің қабылдануын қарастырады. Қауіптерді бақылаудың мақсаты қауіптерді тиімді деңгейге дейін төмендету болып табылады. қауіптерді бақылау үшін жұмсалған күштің мөлшері қауіптердің маңыздылығына пропорционалды. Қауіптердің оңтайлы деңгейін түсіну үшін шешім қабылдауға жауапты тұлғалар түрлі үдерістер пайдаланады, оның ішінде "пайда-шығын" анализі. Қауіптерді бақылау мынадай сұрақтарға шоғырланады: 1) қауіп тиімді деңгейден аса ма? 2) қауіпті төмендету және жою үшін не жасалуы мүмкін? 3) пайда, қауіп және ресурс арасындағы тиімді баланс қандай? 4) белгіленген қауіптерге бақылау жүргізу нәтижесінде жаңа қауіптер туындай ма? Қауіптерді төмендету белгіленген (тиімді) деңгейден асқанда сапа үшін қауіптерді төмендету немесе жою үдерістеріне шоғырланған. Қауіптерді төмендетуге зиянның ауырлығын және ықтималдығын төмендету үшін қабылданатын шаралар кіреді. Қауіптерді бақылау стратегиясының бөлігі ретінде сапаға қатысты қауіптер мен қатерлерді анықтауға деген қабілетті жақсартатын үдерістер пайдаланылуы мүмкін. Қауіптерді төмендету бойынша шараларды енгізу жүйеге жаңа қауіптердің енгізілуіне немесе басқа да бар қауіптердің мәнінің өсуіне әкеледі. Қауіптерді төмендету үдерісін енгізгеннен кейін қауіптердің қандай да бір ықтимал өзгерісін белгілеу және бағалау үшін қауіптердің жалпы бағалауын қайта қарау жөн.
	4.5. Қауіптер туралы хабарлау Қауіптер туралы хабарлау шешім қабылдау үшін жауапты тұлғалар мен басқа тұлғалар арасындағы қауіптерге және қауіптерді басқаруға қатысты ақпаратты бөлу болып табылады. Тараптар қауіптерді басқару үдерісінің кез келген сатысында хабарланады. Сапа үшін қауіптерді басқару үдерісінің нәтижелері туралы тиісті түрде хабарлау және оларды құжатпен ресімдеу керек. Ақпарат алмасу барлық мүдделі тұлғалар арасында жүреді; мысалы, уәкілетті органдар мен өнеркәсіп өкілдері арасында , өнеркәсіп өкілдері мен пациенттер арасында, компанияның ішкі қызметкерлері арасында, өнеркәсіп өкілдері мен уәкілетті орган өкілдері арасында. Кіргізілген мәліметтер сапа үшін қауіптердің болуына, сипатына, формасына, ықтималдығына, ауырлығына, тиімділігіне, бақылауына, қаралуына, анықталу қабілетіне немесе басқа да аспектілерге қатысты. Қауіптерді қабылдаудың әрбір жағдайы туралы хабарлау қажеттілігі жоқ.
	4.6. Қауіптерге шолу жасау Қауіптерді басқару сапаны басқару үдерісінің әрекет ететін бөлігі болып табылады. Өндірісте шолу механизмі немесе оқиғалар мониторингі енгізіледі. Қауіптерді басқару үдерісінің нәтижелері ауық-ауық қаралып отырады. Егер қауіптерді басқару үдерісі басталып қойса оқиғаларды қарау үшін оны жалғастырады, олар бұл оқиғалар жоспарланғанына (мысалы, өнім сапасын шолу, инспекция, аудит, өзгерістерді бақылау) немесе жоспарланбағанына (мысалы, сәйкессіздікті тексеру кезіндегі негізгі себеп, бас тарту) қармастан сапа үшін қауіптерді басқару үдерісі шеңберінде алдыңғы шешімге ықпал етеді. Кез келген шолу жиілігі қауіптер деңгейіне негізделеді. Қауіптерді шолуға қауіптерді қабылдау туралы шешімді қайта қарау кіреді.
5.	**Қауіптерді басқару әдістемесі**
	Сапа үшін қауіптерді басқару шешім қабылдауға ғылыми және практикалық тәсілде негізделеді және қауіптердің ықтималдығын, ауырлығын және кейде анықтау қабілетін бағалауға қатысты қолда бар білім негізінде сапа үшін қауіптерді басқару үдерісінің сатыларын жүзеге асыру бойынша құжатпен ресімделген, түсінікті және жаңғыртылған тәсілдерді қарастырады.

	Қауіптерді бағалау және басқару қауіптерді басқарудың мойындалған инструменттерінің және (немесе) ішкі рәсімдердің (мысалы, СОР) көмегімен жүзеге асырылады. Кейбір инструменттердің тізбесі: қауіпті басқарудың негізгі қосымша тәсілдері (блок-сызбалар, бақылау карталары және сол сияқтылар); бас тарту режимдерін және салдарын талдау (Failure Mode Effects Analysis – FMEA); бас тарту режимдерін, салдарын және критикалылығын талдау (Failure Mode, Effects and Criticality Analysis – FMECA); қателіктер ағашын талдау (Fault Tree Analysis – FTA); қауіптерді талдау және критикалық бақылау нүктелері (Hazard Analysis and Critical Control Points – HACCP); қауіп және жұмысқа қабілеттілікті талдау (Hazard Operability Analysis – HAZOP); қауіпті алдын ала талдау (Preliminary Hazard Analysis – PHA); қауіптерді саралау және іріктеу; тиісті статистикалық тәсілдер.
6.	**Сапа үшін қауіптерді басқаруды өнеркәсіпке және қадағалау қызметіне енгізу**
	Сапа үшін қауіптерді басқару оны сапа жүйесіне ықпалдастырған жағдайда ғылыми негізделген және практикалық шешімдер қабылдауға ықпал ететін үдеріс болып табылады. Сапа үшін қауіптерді басқаруды қолдану өндірушінің міндеттерін осы Стандарттың талаптарын орындаудан шеттетпейді. Сапа үшін қауіптерді тиімді басқару негізді шешімдер қабылдауға ықпал етеді. Сапа үшін қауіптерді басқару барлық тараптардың ресурстарды барынша жақсы пайдалануына ықпал етеді. Өнеркәсіп жұмысшыларын, сондай-ақ уәкілетті орган қызметкерлерін сапа үшін қауіптерді басқару үдерісіне оқыту шешімдер қабылдау үдерісін жақсырақ түсінуді қамтамасыз етеді және сапа үшін қауіптерді басқару нәтижелеріне сенім тудырады. Сапа үшін қауіптерді басқаруды әрекеттегі қызметке енгізеді және тиісті түрде құжатпен ресімдейді. Осы бөлімшенің 1-параграфында сапа үшін қауіптерді басқару үдерісін қолдану фармацевтикалық саладағы түрлі қызметте пайдаланылатын ақпаратты қамтамасыз ететін жағдайлар келтірілген. Өндірістік қызметтің және уәкілетті органдар қызметінің үлгілері: сапаны басқару. Өндірістік операциялардың және қызметтің үлгілері (осы бөлімшенің 2-параграфында көрсетілген): әзірлеу; орынжайлар, жабдық және қамтамасыз ету жүйесі; бастапқы шикізатты және материалдарды басқару; өндіріс; зертханалық бақылау және тұрақтылықты сынау; қаптау және таңбалау. Уәкілетті органдар қызметінің үлгілері (осы бөлімшенің II қосымшасында көрсетілген): кәсіпорын қызметін инспекциялау және бағалау.
7.	**Терминдер мен анықтамалар**
	Қауіптерді талдау - қауіптілігінің айқындалуымен байланысты қауіптерді бағалау. Зиян - адам денсаулығына келтірілген залал, соның ішінде өнім сапасын немесе оның жарамдылығын жоғалту салдарынан болатын. Өнімнің тіршілік айналысы – өнімнің бастапқы жасалуынан, айналыста болуынан бастап пайдалы қызметін тоқтатуына дейінгі өнім тіршілігінің барлық фазалары. Мүдделі тарап – қауіптерге ықпал ете алатын немесе қауіптер оларға әсерін тигізетін немесе өздерін қауіптер ықпалында деп есептейтін қандай да бір тұлға, тұлғалар тобы немесе ұйым. Шешімдер қабылдауға жауапты тұлғалар мүдделі тарап бола алады. Осы құжаттағы бастапқы мүдделі тараптар емделуші, медицина қызметкері, өкілетті орган және өндіруші кәсіпорын болып табылады. Қауіпті сәйкестендіру – зияндылығы (қауіптілігі) зор көздерді анықтау мақсатында қауіпті қарастыруға немесе өзекті мәселені сипаттауға сілтеме жасалатын ақпаратты жүйелі пайдалану. Қауіптер туралы хабарландыру – шешім қабылдауға жауапты тұлға мен басқа мүдделі тараптар арасында қауіптер және қауіптерді басқару туралы ақпарат тарату.

Сапа – өнім, жүйе немесе үдеріс сипаттамаларына қойылатын талаптарға сәйкестік дәрежесі.
Қауіптерді бақылау – қауіптерді басқаруға қатысты шешімдерді орындау әрекеттері.
Шешімдер қабылдауға жауапты тұлға – сапа үшін қауіптерді басқару мәселелері бойынша тиісті және өз уақытындағы шешімдерді қабылдауға сәйкесті құзіреті мен өкілеті бар тұлға (-лар).
Қауіптерге шолу жасау – қауіптерге қатысты жаңа білімдері мен тәжірибесінің ескерілуімен (қажет болса) қауіптерді басқару үдерісінің қорытындыларына/нәтижелеріне шолу немесе мониторинг жасау.
Қауіптерді жалпы бағалау – қауіптерді басқару үдерісі аясында қауіптерге қатысты шешімдер қабылдауды қамтамасыз ететін ақпаратты қалыптастырудың жүйеленген үдерісі қауіптілікті сәйкестендіруден, сондай-ақ осы қауіптіліктің ықпалымен байланысты қауіптерді талдау мен бағалаудан тұрады.
Қауіптілік – әлеуетті зиян көзі;
Қауіптерді бағалау – болжамды қауіпті қауіп маңызын анықтау мақсатында сандық және сапалық шкала пайдаланылатын қауіп қолайлылығының белгіленген критерийлерімен салыстыру.
Қауіптерді қабылдау- қауіпті қабылдау шешімі;
Қауіп – зиян келтіру ықтималдығы мен осы зиян ауырлығының біріктірілімі;
Сапа жүйесі – сапа саласына саясат енгізетін және сапаға қатысты мақсатқа жетуді қамтамасыз ететін жүйенің барлық аспектілерінің жиынтығы;
Қауіптерді төмендету – зиян келтіру ықтималдығын және осы зиянның күрделілігін кеміту үшін қабылданған шаралар;
Анықтау қабілеті – қауіптіліктің бар екенін, болатынын немесе нақты өзін анықтау немесе айқындау мүмкіндігі;
Үрдіс – беталыстың өзгеру бағытын немесе дәрежесін білдіретін статистикалық термин;
Талаптар – емделушілердің немесе олардың мүдделерін қорғаушылардың (мысалы, медицина қызметкерлерінің, өкілетті органдар мен заң шығару органдары қызметкерлерінің) нақты немесе болжамды қажеттіліктері немесе үміттері. Осы құжатта "талаптар" тек заңмен белгіленген заңнамалық немесе нормативтік талаптарды ғана емес, сондай-ақ қажеттіліктер мен үміттерді де білдіреді.
Ауырлық – қауіптіліктің болжамды зардаптар шамасы;
Қауіптерді басқару – қауіптерді жалпы бағалау, бақылау, шолу және тиісінше ақпараттану мақсатында сапаны басқару саясатын, рәсімдері мен Стандартын жүйелі түрде қолдану;
Сапа үшін қауіптерді басқару - дәрілік препараттың тіршілік циклы бойына дәрілік препарат сапасы үшін қауіптерді жалпы бағалау, бақылау, ақпараттану және шолудың жүйеленген үдерісі.

I қосымша
Қауіптерді басқару әдістері мен құралдары

Бұл қосымшаның мақсаты жалпы шолу және өнеркәсіпте және уәкілетті орган қызметінде сапа үшін қауіптерді басқару кезінде пайдаланылуы мүмкін кейбір негізгі инструменттерге сілтемелер ұсыну. Бұл сілтемелер сапа үшін қауіптерді басқарудың нақты құралына қатысты барынша егжей-тегжейлі ақпарат беру және білімді кеңейту мақсатында келтірілген. Бұл тізбе шектеулі емес. Сапа үшін қауіптерді басқаруды пайдаланған кезде бір де бір құрал немесе құралдар жинағы барлық жағдайларға қолданыла алмайтынын айта кету керек.

1.1. Қауіптерді басқарудің негізгі қосымша әдістері

Деректерді реттеу жолымен қауіптерді басқаруды құрылымдау және шешімдер қабылдауға көмектесу үшін кеңінен қолданылатын қауіптерді басқарудың негізгі қосымша тәсілдері блок-сызбалар, бақылау карталары, үдерісті карталау, себептер мен салдар диаграммасы (Ишикава диаграммасы немесе "балық қаңқасы" диаграммасы).

1.2. Бас тарту режимдерін және салдарын талдау (бұдан ары – FMEA)

FMEA үдеріс жүргізу барысында потенциалды бас тарту сипатын, сонымен қатар үдеріс нәтижесі үшін бас тартудың ықтимал салдарының сипатын және/немесе өнім сипаттамасын бағалауға арналған. Егер бас тарту түрлері белгіленген болса потенциалды бас тартуларды жою, төмендету немесе бақылау мақсатында қауіптердің төендеуі қолданылады. FMEA өнімді және үдерісті түсінуге байланысты. FMEA басқаруға болатын сатылардағы күрделі үдерістердің анализін әдістемелік тұрғыдан бөледі. Бұл маңызды бас тартуларды, осындай бас тартуларға ықпал ететін факторларды, және мұндай бас

тартулардың ықтимал салдарды жинақтап қарауға арналған қуатты инструмент. FMEA жабдыққа және орынжайларға, сонымен қатар технологиялық операцияны талдау үшін және оның өнімге немесе үдеріске қолданылады. FMEAоны осал ететін жүйенің элементтерін (операциясын) анықтайды. FMEA нәтижелері жоспарлау не келесі талдау не ресурстарды пайдалануға қатысты ұсынымдар үшін негіз ретінде пайдаланылады.

1.3. Бас тарту режимдерін, салдарын және критикалылығын талдау (бұдан ары – FMECA). FMEA бас тарту жағдайларының ықтималдығына сай келетін салдардың ауырлық деңгейін, сонымен қатар оларды анықтау қабілетін зерттеуді де қосу үшін кеңейтілуі мүмкін және бас тарту сипатының, салдарының және критикалылығының талдауына айналады (бадан ары – FMECA). Мұндай талдау жүргізу үшін өнімге және үдеріске спецификациялар бекітіледі. FMECA көмегімен қауіпті барынша азайту үшін қосымша ескертпе шаралар қажет болатын нүктелер белгіленеді. FMECA фармацевтикалық өндірісте көбінесе өндірістік үдерістермен байланысты баср тартулар мен қауіптер үшін қолданылады, алайда FMECA қолдану мұнымен шектелмейді. FMECA нәтижесі бас тартудың әрбір түрі үшін салыстырмалы қауіп "шкаласы" болып табылады, оның көмегімен салыстырмалы қауіп негізінде режимдерді саралау жүргізіледі.

1.4. Қателіктер ағашының талдауы (бұдан ары – FTA)
FTA - деген өнімнің немесе үдерістің функционалды сипаттамаларының сәйкессіздігі болуын қарастыратын тәсіл. Бұл инструменттің көмегімен жүйенің бір реттік қателіктері бағаланады (немесе жүйенің бөлігі), бірақ себептік тізбектерді орнату жолымен бас тартудың көптеген факторлары біріктірілген. Нәтижелер бас тарту түрлерінің ағаш формасындағы иллюстрация түрінде ұсынылады. Ағаштың әрбір деңгейінде бас тарту түрлерінің комбинациялары логикалық операторлардың ("және", " немесе" және т.б.) көмегімен сипатталған. FTA сарапшылардың себеп факторларын белгілеу жоспарындағы үдерісті түсінуіне байланысты.
FTA бас тартудың негізгі себебіне жол табу үшін қолданылады. FTA шағымдарды немесе ауытқуларды тексеру үшін, олардың негізгі себептеріне және кепілдіктеріне толық қол жеткізу үшін қолданылады, бұл жоспарланған жақсарулар проблеманы шешуге мүмкіндік береді және басқа проблемалардың туындауына апармайды (яғни бір проблеманы шешу басқа проблеманың себебі болып табылмайды). Қателіктер ағашының анализі көптеген факторлар аталған проблемаға ықпал ететінін бағалау үшін тиімді инструмент болып табылады. FTA нәтижесі бас тарту түрлерінің визуалды көрінісі болып табылады. FTA қауіптерді жалпы бағалау үшін де, әзірленіп жатқан мониторинг жоспарлары үшін де пайдалы.

1.5. Қауіптерді талдау және қатер шегіндегі бақылау нүктелері (бұдан ары – HACCP)
HACCP өнімнің сапасын, сенімділігін және қауіпсіздігін қамтамасыз етуге арналған жүйелі, ескертетін және алдын алу инструмент болып табылады. Бұл қауіптерді немесе өнімді жоспарлаудың, әзірлеудің, өндірудің және қолданудың нәтижесі болып табылатын қауіптіліктің жағымсыз салдарын талдау, бағалау, алдын алу және бақылау үшін техникалық және ғылыми принциптерді қолдану арқылы құрылымдалған тәсіл.
HACCP келесі жеті сатыдан тұрады:
1) қауіпсіздік анализін жүргізу және үдерістің әрбір сатысы үшін алдын алу шараларын анықтау;
2) критикалық бақылау нүктелерін анықтау;
3) критикалық шектерді белгілеу;
4) критикалық бақылау нүктелерін тексеру жүйесін белгілеу;
5) мониторинг кезінде критикалық бақылау нүктелері бақыланбайтыны анықталған болса жүргізілген түзету шараларын анықтау;
6) HACCP жүйесі тиімді жұмыс істейтінін растау жүйесін енгізу;
7) жазбаларды сақтау жүйесін орнату.
HACCP физикалық, химиялық және биологиялық қатермен (оның ішінде микробтық контаминация) байланысты қауіптерді анықтау және оларды басқару үшін қолданылады. Егер өнімді және үдерісті түсіну критикалық бақылау нүктелерінің сәйкестендірілуін қамтамасыз ету үшін жеткілікті толық болса HACCP пайдалырақ. HACCP нәтижесі критикалық нүктелердің мониторингін тек өндірістік үдерісте ғана емес, сондай-ақ басқа да жарамдылық сатыларында жеңілдететін қауіптерді басқаруға қатысты ақпарат болып табылады.

1.6. Қауіптер мен жұмысқа қабілеттілік талдауы (бұдан ары – HAZOP)

HAZOP қауіптердің оқиғалары жоспарланған немесе жұмыс параметрлерінен ауытқу салдары болып табылатынына жол беретін теорияға негізделген. Ол "бағыттаушы сөздер" деп аталатындарды пайдалану арқылы қауіптілікті сәйкестендіру үшін "ми штурмы" жүйелік тәсілі болып табылады. " Бағыттаушы сөздер" (мысалы, "жоқ", "көп", "өзгеше", "...бөлігі" және т.б.) қарапайым немесе жоспарланған параметрлерден ықтимал ауытқуларды анықтауға көмектесу үшін тиісті параметрлерге (мысалы, контаминация, температура) қолданылады. Үдерістің немесе өнімнің әзірленуін және оның қолданылуын қамтитын білімге және тәжірибеге ие адамдар тобын жиі пайдаланады. HAZOP өндірістік үдерістерге қатысты, оның ішінде келісім-шарттық өндірісте, сонымен қатар белсенді фармацевтикалық субстанциялар мен дәрілік препараттарды өндіру үшін жеткізушілерге, жабдыққа және орынжайларға қатысты қолданылады. Сондай-ақ HAZOP үдерістің қауіпсіздігін бағалау үшін көбінесе фармацевтикалық өндірісте қолданылады. HAZOP анализінің нәтижесі қауіптерді басқару үшін критикалық операциялар тізбесі болып табылады, бұл өндірістік үдеріс барысында критикалық нүктелердің тұрақты мониторингін жеңілдетеді.

1.7. Қауіптіліктің алдын ала анализі (бұдан ары – PHA)

PHA залалдың себебі болуы мүмкін қауіптіліктің басқа факторларын, қауіпті оқиғаларды және жағдайлардың анықтау мақсатында, сонымен қатар аталған қызметке, техникалық құралдардың деректеріне, өнімге немесе жүйеге қатысты олардың ықтималдығын бағалау мақсатында қауіптілікке және бас тартуға қатысты бұрынғы тәжірибені немесе білімді пайдалануға негізделген аланлиз инструменті болып табылады. Инструмент мыналардан тұрады:
1) қауіппен байланысты оқиғаның орын алу мүмкіндігін сәйкестендіру;
2) салдар болып табылатын ықтимал зақымдану немесе денсаулық үшін зиян масштабының сапалық бағалануы;
3) салдардың ауырлығы мен оқиға ықтималдығы комбинациясын пайдалану арқылы қауіптілікті салыстырмалы саралау;
4) ықтимал түзету шараларын анықтау.
PHA егер жағдайлар өнімді, үдерісті және орынжайды жоспарлауға, негізгі өнімге қауіптілік типтерін бағалау үшін, сосын өнім түрлері үшін және жеке өнім үшін үлкенірек масштабтағы тәсілді қолдану мүмкіндік бермегенде қолданыстағы жүйелерді талдау кезінде немесе бірінші дәрежедегі қауіптілікті анықтау кезінде жарамды. PHA көбінесе жоспар детальдарына немесе операциялық рәсімдерге қатысты ақпарат жеткіліксіз болғанда жоба әзірлеудің ерте сатыларында қолданылады. PHA көбіне келесі зерттеулер үшін алдын алу инструменті болып табылады. PHA қолдану кезінде белгіленген қауіптілік келесіде қауіптерді басқарудың басқа да инструменттерінің көмегімен бағаланады.

1.8. Қауіптерді саралау және іріктеу

Қауіптерді саралау және іріктеу қауіптерді салыстыруға және саралауға арналған инструмент болып табылады. Күрделі жүйелердің қауіптерін саралау әрбір қауіп үшін көптеген алуан түрлі сандық және сапалық факторлардың бағалануын талап етеді. Инструменттің қызметі көптеген компоненттер бойынша қауіппен байланысты негізгі проблеманы бөлуде болып табылады, бұл қауіппен байланысты факторларды бекіту үшін қажет. Бұл факторлар бір салыстырмалы қауіптер шкаласына біріктіреді, оны қауіптерді саралау үшін қолданады. Ауқымды фактор немесе қауіп деңгейінің шекарасы болып табылатын "сүзгілер" басқару немесе саясаты мақсаттарына сәйкес қауіпті градациялау немесе саралау үшін пайдаланылады.
Қауіптерді саралау және фильтрациялау уәкілетті органдар тарапынан немесе кәсіпорын өкілдері тарапынан өндірістік алаңдарды инспекциялау (аудиттеу) үшін басымдықтарды анықтау кезінде қолданылады. Қауіптерді саралау мақсатқа сай, егер бір ғана ұйымдық сызба шеңберіндегі басқару үшін бағаланатын қауіптерді сандық, сондай-ақ сапалық бағалау қажет болса.

1.9. Тиісті статистикалық әдістер

Статистикалық тәсілдер сапа үшін қауіптерді басқаруға ықпал етеді және оны жүзеге асырылуын жеңілдетеді. Олар деректерді тиімді бағалау мүмкіндігін қамтамасыз етеді, деректерді жинау маңыздылығын анықтауда көмектеседі, сонымен қатар дұрысырақ шешімдер қабылдауға ықпал етеді. Фармацевтикалық өндірісте кеңінен қолданылатын кейбір негізгі статистикалық тәсілдердің тізбесіне мыналар кіреді:
бақылау карталары, мысалы: қабылдағыш бақылау карталары, арифметикалық орташаға арналған бақылау карталары, ескертпе шекараларымен, кумулятивтік сомалардың бақылау карталары, Шухарт

бақылау карталары, өлшенген сырғымалы орташа; эксперименттерді жоспарлау (Design of Experiments – DOE); гистограммалар; Парето диаграммалары; үдеріс мүмкіндіктерінің анализі.

I I қосымша

Сапа үшін қауіптерді басқаруды потенциалды қолдану

Аталған қосымша өндіріс өкілдерінің де, уәкілетті орган өкілдерінің сапа үшін қауіптерді басқарудың принциптері мен инструменттерінің ықтимал қолдануын анықтауға арналған. Қауіптерді басқарудың нақты бір инструменттерін таңдау толығымен спецификалық фактілер мен жағдайларға байланысты. Келтірілген мысалдар иллюстрация үшін ұсынылған; олар сапа үшін қауіптерді басқаруды ықтимал қолдану бойынша ұсынымдар ғана болып табылады. Аталған Толықтыру қолданыстағы заңнамамен белгіленген талаптарға қосымша ретінде кез келген жаңа талаптарды орнатуға арналмаған.

II.I. Сапаны интеграциялық басқарудың бір бөлігі ретінде қауіптерді басқару

Құжаттама

Қолданыстағы нұсқалар мен заңнамамен белгіленген талаптардың саталуын шолу үшін. Стандартты операциялық рәсімдер, нұсқаулардың қажеттілігін және (немесе) мазмұнының әзірленуін анықтау үшін.

Оқу және білім

Қызметкердің білімге, тжірибеге және еңбек дағдыларына негізделген бастапқы оқудың және (немесе) тұрақты оқу циклдарының жөндігін анықтау үшін, сонымен қатар жүргізілген оқуды кезеңімен (мысалы, оның тиімділігін) бағалау үшін.Қызметкерге жұмысты дұрыс орындауға мүмкіндік беретін және өнім сапасына теріс ықпал етпейтін білімді, тәжірибені, квалификациялық сипаттамаларды және физикалық мүмкіндіктерді анықтау үшін.

Сапа сәйкессіздігі

Негізін қамтамасыз ету мақсатында спецификацияға сай келмейтін ықтимал сәйкессіздіктердің, шағымдардың, үрдістерінің, тексерулердің өнім сапасына потенциалды ықпалын анықтау және бағалау, сонымен қатар олар туралы хабарлау үшін.

Ауқымды ақаумен байланысты уәкілетті органмен ынтымақтастықтағы тиісті шаралардың (мысалы, бас тарту) қаупі туралы хабарлауға және анықтауға көмектесу үшін.

Аудит немесе инспекция

Төмендегі факторларды ескере отырып ішкі, сондай-ақ сыртқы аудиттердің жиілігін және саласын анықтау үшін:

қолданыстағы заңнаманың талаптары;

кәсіпорын немесе өндірістік алаң туралы қолд бар мәліметтердің жалпы сәйкестігінің ағымдағы жағдайы және жиынтығы;

сапа үшін қауіптерді басқару жоспарындағы компания қызметінің сенімділігі;

алаңның күрделілігі;

өндірістік үдерістің күрделілігі;

өнім күрделілігі және оның терапиялық мәні;

ақау мөлшері және мәні (мысалы, бас тарту);

алдыңғы аудит нәтижелері (инспекция);

орынжайлардың, жабдықтың, үдерістердің, негізгі қызметкердің едәуір өзгерістері;

өнім өндірісінің тәжірибесі (мысалы, өндіріс жиілігі, серия көлемі және мөлшері);

ресми мемлекеттік бақылау зертханаларындағы сынақ нәтижелері.

Кезеңдік шолу

Өнім сапасын шолу шеңберіндегі үрдістер туралы куәландыратын деректерді таңдау, бағалау және түсіндіру үшін.

Мониторинг деректерін түсіндіру үшін (мысалы, тиісті қайталама валидацияны немесе сынамаларды сұрыптау кезіндегі өзгерістерді жүйелі бағалау үшін).

Өзгерістерді басқару немесе өзгерістерді бақылау

Білім және фармацевтикалық әзірлеу және өндіру уақытында алынған ақпарат негізінде өзгерістерді

басқару үшін.
Өзгерістердің дайын өнім сәйкестігіне ықпалын бағалау үшін.
Өндірістік алаңдарға, жабдыққа, материалдарға, өндірістік үдеріске енгізілген өзгерістердің өнім сапасына ықпалын немесе технологиялардың тасымалдануын бағалау үшін.
Өзгерістер енгізу алдындағы тиісті шараларды, мысалы, қосымша сынақтарды, квалификацияны (қайталама квалификация), валидацияны (қайталама валидация) немесе уәкілетті органдарға хабарлауды анықтау үшін.

Үнемі жақсарту

Өнімнің жарамды кезінде үдерістердің үнемі жақсаруына көмектесу үшін.

II.2. Уәкілетті органның қызметінің бір бөлігі ретінде сапа үшін қауіптерді басқару

Инспекциялау және қызметті жүйелік бағалау

Ресурстардың оңтайлы қолданылуына көмек көрсету үшін, соның ішінде мысалы, инспекцияларды және олардың жиілігін жоспарлау үшін, сондай-ақ, осы Құжаттың II қосымшасының 1-тармағы "Аудит" бөлімінде көрсетілген инспекциялар жүргізу және олардың көлемі үшін.
Маңыздылығын, мысалы ақауын, инспекциялау кезінде алынған ықтималды пікірлер мен деректерді бағалау үшін.
Инспекциялау нәтижелері бойынша заңда қарастырылған іс-шаралардың қажеттілігі мен түрін анықтау үшін.
Кәсіпорын өкілдері ұсынған ақпаратты, соның ішінде фармацевтикалық әзірлеуге қатысты ақпаратты бағалау үшін.
Ұсынылатын бас тарту немесе өзгерістердің әсерін бағалау үшін.
Қауіп, мысалы, параметрлер бойынша шығару, процестік-талдамалық технология қалай бағаланатынын жақсы түсінуге ықпал ету үшін инспекторлармен және сарапшылармен талқылануы тиіс қауіптерді анықтау үшін.

II.3. Әзірлеу бөлігі ретінде сапа үшін қауіптерді басқару

Мақсатына сәйкес келетін функционалдық сипаттамалары бар өнімді үнемі алып тұру үшін өнім сапасын және технологиялық процесті жоспарлау үшін.
Ауқымды диапазонда шикізат сипаттамасының өзгеруіне байланысты өнімнің функционалдық сипаттамаларына қатысты білімді кеңейту үшін, мысалы, бөлшектерді өлшемі бойынша тарату, ылғалдылықтың болуы, реологиялық сипаттамалар; технологиялық операциялардың және процесс параметрлерінің өзгеруі.
Бастапқы шикізаттың, еріткіштердің, БФС-ке арналған бастапқы шикізаттың, БФС, қосымша заттардың немесе қаптау материалдарының қатер шегіндегі сипаттамаларын бағалау үшін.
Процестің қатер шегіндегі параметрлерді және өндірістік бақылау ұйымды анықтау, мысалы, фармацевтикалық әзірлеу сатысында алынған клиникалық маңызды сапа көрсеткіштері туралы, сондай-ақ процесс барысында оларды бақылау мүмкіндігі туралы ақпарат негізінде тиісті спецификацияларды белгілеу үшін.
Сапа көрсеткішінің тұрақсыздығын төмендету үшін: өнімнің, бастапқы шикізаттың және материалдардың ақау санын төмендету; өндіріс барысында ауытқуларды төмендету.
Қосымша зерттеулер қажеттілігін, мысалы технологияны тасымалдау және масштабтау кезінде биобаламалылықты, тұрақтылықты бағалау үшін.
"Жобалық параметрлер кеңістігі" концепциясын пайдалану үшін.

II.4. Өндірістік орын-жайларға, жабдыққа және қамтамасыз ету жүйелеріне қатысты сапа үшін қауіптерді басқару

Өндірістік орын-жайлар/жабдықтар жобасы

Ғимараттар мен өндірістік орынжайларды жобалау кезінде тиісті аймақтарды анықтау үшін, мысалы:
материалдар мен қызметкерлер ағынының бағыты;
контаминацияны барынша азайту;
паразиттерді бақылау бойынша шаралар;
шатасудың алдын алу;

ашық және жабық типтегі жабдықты салыстыру; таза орынжайларды оқшауланған технологиямен салыстыру; арнайы тағайындалған немесе бөлінген өндірістік орынжайлар (жабдық). Өніммен жанасатын жабдықтың және контейнерлердің тиісті материалдарын анықтау үшін (мысалы, тот баспайтын болаттың, сальниктердің, майлағыш материалдардың маркаларын таңдау). Тиісті қамтамасыз ету жүйелерін (мысалы, бу, газ, қуаттандыру көзі, қысылған ауа, ауаны қыздыру, вентиляциялау және кондицирлеу жүйесі, су) анықтау үшін. Бір бірімен байланысты жабдыққа тиісті профилактикалық қызмет көрсетуді анықтау үшін (мысалы, қызжетті қосалқы бөлшектер тізбесі).

Орынжайлардағы гигиена аспектілері

Өнімді, оның ішінде қауіптіліктің химиялық, микробиологиялық және физикалық факторларды өндірістік орта тарапынан болатын қауіптіліктен қорғау үшін (мысалы, тиісті киімді анықтау және гардероб ұйымдастыру, гигиена аспектілері). Өндірістік ортаны және қызметкерлерді айқаспалы контаминация салдарынан болатын өндірілетін өніммен байланысты қаіптіліктен қорғау үшін.

Өндірістік орынжайларды/жабдықты/ қамтамасыз ету жүйелерін квалификациялау:

Орынжайларды, ғимараттарды және технологиялық жабдықты, сонымен қатар зертханалық жабдықтарды (оның ішінде калибрлеудің тиісті тәсілдер) квалификациялау саласын және масштабын анықтау үшін.

Жабдықты тазалау және өндірістік ортаны бақылау

Жабдықтың тағайындалуын ескере отырып рационалды күш жұмсауды бөлу және шешімдер қабылдау үшін (мысалы, көп мақсаттағы немесе арнайы тағайындалған жабдық, сериялық өндіріс немесе үздіксіз технологиялық үдеріс). Тазалау валидациясы үшін тиімділік шектерін анықтау үшін.

Калибрлеу немесе профилактикалыққызмет көрсету:

Калибрлеудің және профилактикалық қызмет көрсетудің тиісті графиктерін анықтау үшін.

Компьютерлік жүйелер және компьютерлердің көмегімен бақыланатын жабдық

Компьютерлер мен бағдарламалық жасақтаманың конфигурациясын таңдау үшін (мысалы, модульдік, құрылымдалған, ақауларға төзімді жүйе). Валидация масштабы анықтау үшін: критикалық функционалды параметрлерін сәйкестендіру; талаптар мен конструкцияларды таңдау; кодтарды тексеру; сынақ масштабы және сынақ тәсілдері; электрондық жазбалар мен қолдардың дұрыстығы.

II.5. Бастапқы материалды және материалдарды басқарудың бір бөлігі ретінде сапа үшін қауіптерді басқару

Жеткізушілер мен келісім-шарттық өндірушілерді анықтау және бағалау

Жеткізушілер мен келісім-шарттық өндірушілердің жан жақты бағалануын қамтамасыз ету үшін (мысалы, олардың аудитін жүргізу, сапаға қатысты жеткізушілермен келісім).

Бастапқы шикізат

Айырмашылықтарды және бастапқы шикізаттың өзгергіштігімен байланысты ықтимал сапа үшін қауіптерді бағалау үшін (мысалы, сақтау мерзімі, синтез сызбасы).

Бастапқы шикізатты және материалдарды пайдалану

Карантиндегі бастапқы шикізатты және материалдарды пайдалану үшін тиімді болып табылады ма, жоқ па соны анықтау үшін (мысалы, алдағы технологиялық үдерісті үшін). Қайта өңдеудің, қайта жасаудың тиісті жүзеге асырылуын, қайтарылған өнімнің пайдаланылуын анықтау үшін.

Сақтау және көтерме сауда шарттары, логистика

Тиісті сақтау және тасымалдау шарттарын қамтамасыз ету бойынша келісімдердің толықтығын бағалау үшін (мысалы, температура, ылғалдық, контейнердің конструкциясы).

Сақтау және тасымалдау шарттарындағы сәйкессіздіктердің нормативтік талаптарды ескере отырып өнім сапасына ықпалын анықтау үшін (мысалы, "суықтық тізбекті қамтамасыз ету" (cold chain management).
Инфрақұрылымның қызмет етуі үшін (мысалы, жөнелтімнің тиісті шарттарын қамтамасыз ету, уақытша сақтау мүмкіндігі, қауіпті материалдар мен бақылаудағы заттарды қолдану, кедендік тазалау). Дәрілік препараттардың жарамдылығын қамтамасыз ету туралы ақпарат ұсыну үшін (мысалы, жеткізілімдер тізбегі үшін қауіптерді саралау).

II.6. Өндірістің бір бөлігі ретінде сапа үшін қауіптерді басқару

Валидация
Растау, квалификациялау және валидациялау бойынша қызметтің саласын және масштабын анықтау үшін (мысалы, аналитикалық әдістемелер, үдерістер, жабдық және тазалау рәсімдері). Алдағы шаралардың масштабын анықтау үшін (мысалы, сынамаларды сқрыптау, мониторинг және қайталама валидация).
Валидациялық сынақтарды жоспарлауға көмектесу үшін үдерістің критикалық және критикалық емес сатыларын жіктеу туралы.
Өндіріс барысында сынамаларды сұрыптау немесе сынау
өндіріс үдерісінде бақылау сынақтарының жиілігін және масштабын анықтау үшін (мысалы, дәлелденген бақылау шартындағы сынақтар көлемінің төмендегенін негіздеу үшін). Процестік-аналитикалық технологияны параметрлер бойынша шығарылыммен және нақты уақыттағы шығарылыммен бірге пайдалануды бағалау және негіздеу үшін.
Өндірістерді жоспарлау
Тиісті өндіріс жоспарын анықтау үшін (мысалы, арнайы тағайындалған өндіріс, кампаниялардың өндірісі (өндіріс циклдары) және қатарлас технологиялық үдерістердің кезектілігі).

II.7. Зертханалық бақылаудың және тұрақтылық сынақтарының бір бөлігі ретінде сапа үшін қауіптерді басқару

Спецификацияларға сай келмейтін нәтижелер
Спецификацияларға сай келмейтін нәтижелерді тексеру барысында ықтимал негізгі себептер мен түзету шараларын анықтау үшін.
Қайта сынақ жүргізуге дейінгі кезең немесе жарамдылық мерзімінің аяқталу күні
Аралық өнімнің, қосымша заттардың және бастапқы шикізаттың сақталу және сыналу дұрыстығын анықтау үшін.

II.8. Қаптаудың және таңбалаудың бір бөлігі ретінде сапа үшін қауіптерді басқару

Қаптауды жобалау;
Өнімнің бастапқы қаптамасын қорғауға арналған екіншілік қаптамасын жобалау үшін (мысалы, өнімнің түпнұсқалылығын қамтамасыз ету үшін заттаңбадағы түснікті жазу).
контейнерді тығындау жүйесін таңдау;
Контейнерді тығындау жүйесінің критикалық сипаттамаларын анықтау үшін.
заттаңбаларды бақылау;
түрлі өнімдердің, оның ішінде бір ғана заттаңбаның түрлі нұсқаларын шатастыру мүмкіндігін ескере отырып заттаңбаларды бақылау рәсімдерін жоспарлау үшін.

Фармацевтикалық сапа жүйесі

Алғы сөз
Дәрілік зат өндірушілері осы Стандарттың талаптарына сәйкестікті қамтамасыз ету үшін және осы Стандарттың 1 бөлімі 1 тарауында келтірілген ережелерді ұстану үшін сапаның тиімді фармацевтикалық жүйесін әзірлейді және енгізеді.
Бұл құжат өнім толық жарамдылық кезеңіне арналған. Сапаның фармацевтикалық жүйесін пайдалану инновацияларға, фармацевтикалық әзірлеу мен өндірістік қызметі арасындағы тұрақты жақсаруға және күшеюге ықпал етеді. Сапаның фармацевтикалық жүйесі фармацевтикалық өнеркәсіп үшін сапаны тиімді басқару жүйесінің моделін сипаттайды, өнім жарамдылығының түрлі кезеңдерінде қолданылады.

Аталған құжаттың контекстіндегі "сапаның фармацевтикалық жүйесі" термині ICH Q10 құжатында сипатталған модельге жатады. ICHQ10 құжатында сапаны тиімді басқару жүйесінің бірыңғай жан жақты модель сипатталады, ол Халықаралық стандарттау жөніндегі ұйым (ISO) сапасының концепциясына негізделеді, ICH Q8 " Фармацевтикалық әзірлеу" және ICH Q9 "Сапа үшін қауіптерді басқару" құжаттарын толықтырады. Сапаның фармацевтикалық жүйесі өндірушілер мен уәкілетті органдар дәрілік препараттардың сапасын жақсарту және қолжетімді болуы мақсатында тиімді сапа жүйесін қолдайтынының дәлелі ретінде қызмет етеді.

1.2. Қолданылу саласы

Осы құжат фармацевтикалық әзірлеу және фармацевтикалық субстанциялар өндірісіне (БФС), сондай-ақ дәрілік препараттарды, дәрілік биотехнологиялық және биологиялық дәрілік препараттарды қоса, өнімнің өмірлік циклының барлық сатысы бойына қамтамасыз ететін жүйелерге жарамды. Осы құжаттың элементтері өнімнің өмірлік циклының әрбір сатысына тиісінше және пропорционалды қолданылуы тиіс, бұл арада әрбір сатының мақсатының әртүрлілігін және ол туралы білімді ескеру керек ; .

Осы құжаттың контекстіне өнімнің өмірлік циклына жаңа және бұрыннан бар дәрілік препараттар үшін өндірістік қызмет қоса кіреді:

1) фармацевтикалық әзірлеу:
белсенді фармацевтикалық субстанциялар әзірлеу;
құрамын әзірлеу ("контейнер (тығындау құралы") жүйесін қоса);
клиникалық зерттеулерге арналған дәрілік препараттар өндірісі;
жеткізу жүйесін әзірлеу (егер бұл қажет болса);
технологиялық үдерісті және масштабтауды әзірлеу;
талдау әдістемесін әзірлеу;

2) технологияны ауыстыру:
жаңа өнімді әзірлеуден өндіріске ауыстыру;
тіркелген өнім өндірісінің технологиясын өндірістің ішкі немесе аралық немесе бақылайтын бөлімшелерге ауыстыру;

3) өнеркәсіптік өндіріс:
бастапқы шикізат пен материалдарды алу және бақылау;
өндіріске, қамтамасыз ету жүйесіне және жабдықтарға арналған орын-жай беру;
технологиялық үдеріс (қаптамасын және таңбалануын қоса);
сапаны бақылау және сапаны қамтамасыз ету;
өнімді шығаруға рұқсат беру;
сақтау ;
сату (көтерме сауданы қоспағанда).

4) өнімді шығаруды тоқтату:
құжаттарды сақтау;
үлгілерді сақтау;
өнімге баға беруді және есеп жасауды жалғастыру.

1.3. Осы құжаттың осы Стандарт талаптарымен, ISO стандарттарымен және ICH Q7 құжатымен өзара байланысуы

Осы Стандарттың, ICH Q7 "белсенді фармацевтикалық субстанциялардың тиісті өндірістік қағидасы" нұсқаулығының және ISO сапаны басқару жүйесінің нұсқаулығының талаптары осы құжаттың негізі болып табылады. Төменде келтірілген мақсатқа жету үшін осы құжат сапа жүйесіне тән элементтерді және басшылық жауапкершілігін сипаттаумен осы Стандартты кеңейтеді. Осы құжат бірге қолдану үшін осы Стандарттың талаптарымен өнімнің тіршілік циклінің барлық сатыларында фармацевтикалық сапа жүйесін үйлестіретін модельді қамтамасыз етеді.

Осы Стандарт талаптары өнімнің тіршілік циклінің барлық сатыларына тікелей бағытталмаған. Осы құжатта сипатталған сапа жүйесінің элементтері және басшылықтың жауапкершілігі өнімнің тіршілік циклінің әр сатысында ғылыми тәсілдерді және қауіптерді бағалауға негізделген тәсілдерді қолдануға ықпал етуге арналған, сонымен қатар, бүкіл тіршілік циклі бойына өнімді тұрақты жақсартуға ықпал етеді.

1.4. Осы құжаттың мемлекеттік бақылау принциптерімен өзара байланысуы

Белгілі бір өнімге немесе өндіруші кәсіпорынға қатысты мемлекеттік бақылау принциптері өнімнің деңгейіне, процесті түсінуге, сапа үшін қауіптерді басқару нәтижелеріне және фармацевтикалық сапа жүйесінің тиімділігіне сәйкес келеді. Фармацевтикалық сапа жүйесінің тиімділігі оны енгізгеннен кейін өкілетті орган кәсіпорынға инспекция жүргізгенде әдеттегі режимде расталады. Осы құжатқа 1-қосымшада келтірілген қадағалау тәсілдерінің қауіптерін талдауға негізделген және ғылыми жақсару әлеуетті мүмкіндіктері. Мемлекеттік бақылау принциптері тиісті заңмен белгіленеді.

1.5. Осы құжаттың мақсаты

Фармацевтикалық сапа жүйесінің моделін енгізу Осы Стандарттың талаптарын толықтыратын немесе жетілдіретін үш негізгі мақсатқа жетуге алып келеді:

1.5.1.	**Өнімді сатуға қол жеткізу** Емделушілердің, медицина қызметкерлерінің, өкілетті органдардың (бекітілген талаптарға сәйкестігін қоса), сондай-ақ ішкі және сыртқы тұтынушылардың талаптарына сәйкес келетін сапа көрсеткіштері бар өнімдердің жеткізілуін қамтамасыз ететін жүйені жасау, енгізу және демеу.
1.5.2.	**Бақыланатын жай-күйді белгілеу және сақтау** Мониторингтің тиімді жүйесін және өнім үдерісінің және сапасының тиімділігін бақылауды, осылайша жарамдылығына және үдерістер мүмкіндігіне кепілдікті қамтамасыз ете отырып, әзірлеу және пайдалану. Мониторинг және бақылау жүйесін ұйымдастыруда сапа үшін қауіпті басқару пайдалы болуы мүмкін.
1.5.3.	**Тұрақты түрде жақсаруына ықпал ету** Өнімнің және үдерістердің сапасын жақсартудың тиісті әдістерін анықтау және енгізу, олардың тұрақсыздығы төмендеуін, инновациялық шешім енгізу және осылайша, сапаға қатысты қажеттіліктің тұрақты қанағаттануын қамтамасыз ете отырып, фармацевтикалық сапа жүйесін жақсарту. Тұрақты түрде жақсартуды талап ететін басым аймақтар анықталғанда сапа үшін қауіпті басқару пайдалы болуы мүмкін.

1.6. Жақсарту құралдары: білімді басқару және сапа үшін қауіпті басқару

Білімді басқару және сапа үшін қауіпті басқару кәсіпорындарға осы Қағиданы тиімді және табысты енгізуге мүмкіндік беретін құрал болып табылады. Өнім және үдеріс туралы білімді әзірлеуде, өнімнің нарықта болған кезеңі бойына және оны өндіру және медицинада қолданылуы тоқтатылғанға дейін басқару керек. Мысалы, ғылыми тәсілдерді пайдаланумен әзірлеудегі қызмет өнімді білуді және үдерісті түсінуді қамтамасыз етеді. Білімді басқару өнім, технологиялық үдерістер және компоненттер туралы ақпараттарға ие болу, талдау, жинақтау және таратудың жүйелі тәсілі болып табылады.

1.6.2.	**Сапа үшін қауіпті басқару** Сапа үшін қауіпті басқару тиімді фармацевтикалық сапа жүйесінің бөлінбейтін бөлігі болып табылады және сапа үшін потенциалды қауіпті анықтауға, ғылыми баға беруге және бақылауға профилактикалық тәсілді қамтамасыз етеді. Бұл өнімнің өмірлік циклының барлық сатыларында үдеріс пен өнім сапасының тиімділігін тұрақты жақсартуға ықпал етеді.

1.7. Құрылымы және мазмұнын талқылау

1) фармацевтикалық сапа жүйесінің құрылымы, ұйымдастырылуы және құжаттамалық рәсімделуі анық құрылымданған және жалпы түсінуді жеңілдету және бірізді қолдану үшін түсінікті;
2) осы құжаттың элементтері өнімнің өмірлік циклының әрбір сатысына тиісінше және пропорционалды қолданылуы тиіс, бұл арада әрбір сатының мақсатының әртүрлілігін және ол туралы білімді ескеру керек;
3) жаңа фармацевтикалық сапа жүйесін әзірлегенде немесе бұрыннан бар жүйені модификациялауда кәсіпорын көлемін және қызметінің күрделілігін ескеру керек. Фармацевтикалық сапа жүйесінің құрылымына қауіпті басқарудың тиісті қағидаттары кіреді. Фармацевтикалық сапа жүйесінің кейбір аспектілері кәсіпорынның барлық қызметінде, кейбірі тек белгілі бір бөлімшелерде қолданылады, фармацевтикалық сапа жүйесін енгізудің тиімділігі әдетте бөлімшелер деңгейінде көрсетіледі;

4) бұған тиісінше үдерістер, ресурстар және келісім-шарт бойынша жұмыс сапасын қамтамасыз ету үшін жауапкершілік пен шикізат және материалдарды сатып алу кіреді;
5) басшылықтың жауапкершілігі анықталады;
6) элементтер: үдеріс тиімділігінің және өнім сапасының мониторингі, түзететін және ескертетін әсер, өзгерістерді басқару және басшылық тарапынан тексерулер;
7) нәтижелілігінің негізгі көрсеткіштері фармацевтикалық сапа жүйесі аясында, осы құжаттың 4 бөлімінде сипатталғандай, үдерістер тиімділігін тексеру үшін анықталады және пайдаланылады.

1.8. Сапа бойынша нұсқаулық

Сапа бойынша нұсқаулық немесе теңдес құжат әзірленеді, оған фармацевтикалық сапа жүйесінің сипаттамасы кіреді. Сипаттама мазмұны:
1) сапа саласындағы саясат;
2) фармацевтикалық сапа жүйесінің қолданылу саласы;
3) фармацевтикалық сапа жүйесінің аясында үдерістерді, сондай-ақ олардың бірізділігін, өзара байланысын және өзара тәуелділігін анықтау;

2. Басшылықтың жауапкершілігі

Кәсіпорын басшылығы, негізінен кәсіпорын деңгейінде фармацевтикалық сапа жүйесінің сапасы мен тиімділігіне қатысты міндеттемелердің орындалуын анықтауға және қамтамасыз етуге жауап береді.

2.1. Басшылықтың міндеттері

а) сапа саласында мақсатқа қол жетуде тиімді фармацевтикалық сапа жүйесін енгізуді, міндеттерді, жауапкершіліктерді және өкілеттілікті анықтауда, оларды қызметкер білуіне жеткізгенге дейін, сондай-ақ олардың кәсіпорынның барлық бөлімшелерінде орындалуын қамтамасыз етуге негізгі жауапкершілік жоғарғы басшылыққа жүктеледі.
2) кәсіпорын басшылығы:
3) фармацевтикалық сапа жүйесін әзірлеуге, енгізуге, мониторингтеуге және сақтауға қатысады;
4) сапаға қатысты кәсіпорын қызметінің жалпы мақсаттарын және бағытын сипаттайтын сапа саласындағы саясатты анықтайды;
5) фармацевтикалық сапа жүйесін барынша және анық сақталуын және оның кәсіпорынның барлық деңгейінде енгізілуіне кепілдігін көрсетеді;
6) сапа мәселелері туралы мәліметтерді басшылыққа тиісті деңгейде жеткізуге арналған байланыс құралдарының және ақпаратты тарату рәсімдерінің мезгілінде және тиімді болуын қамтамасыз етеді; жеке және ұжымдық міндеттерді, жауапкершілік пен өкілеттілікті, сондай-ақ фармацевтикалық сапа жүйесіне қатысы бар барлық құрылымдық бөлімшелердің өзара байланысын анықтайды. Бұл өзара байланыстардың ұжымның барлық деңгейлерінде анықталғандығы мен түсініктілігіне кепіл болады. Фармацевтикалық сапа жүйесіне байланысты белгілі міндеттерді жүзеге асыруға өкілеттілігі бар, сапаға жауапты тәуелсіз бөлімдер (бөлімшелер) болуы талап етіледі;
7) үдеріс тиімділігіне және өнім сапасына, сондай-ақ фармацевтикалық сапа жүйесіне қатысты тексеру жүргізеді;
8) тұрақты жақсаруды ұстап тұрады;
9) тиісті ресурстар бөледі.

2.2. Сапа саласындағы саясат

1) жоғары басшылық жалпы мақсаттарды және сапаға қатысты кәсіпорын қызметінің бағыттарын сипаттайтын сапа саласындағы саясатты белгілейді
2) сапа саласындағы саясат белгіленген нормативтік талаптардың орындалу мақсатын қамтиды, сондай-ақ фармацевтикалық сапа жүйесінің тұрақты жақсаруына ықпал етеді
3) сапа саласындағы саясат кәсіпорынның барлық деңгейлерінде қызметкерлерге хабардар етіледі және түсіндіріледі
4) тұрақты тиімділігін қамтамасыз ету үшін сапа саласындағы саясат мезгіл аралатып қайта қаралады.

2.4. Ресурстарды басқару:

1) фармацевтикалық сапа жүйесін енгізу және сақтау және оның тиімділігін ұдайы жақсарту үшін басшылық тиісінше және жеткілікті ресурстарды (адам, қаржылық, материалдық, орын-жай және жабдықтар) анықтайды және жеткізеді;

2) басшылық өнімге, үдеріске немесе өндірістік ауданға қатысты ресурстарды тиісінше пайдалануды қамтамсыз етеді.

2.5. Ішкі ақпарат алмасу

1) басшылық кәсіпорын ішінде ақпарат алмасудың тиісінше механизмдерін орнату мен енгізуді қамтамсыз етеді;
2) ақпарат алмасудың үдерісі компанияның барлық деңгейі арасында тиісті ақпарат ағынын берумен қамтамсыз етеді;
3) ақпарат алмасудың үдерісі өнім сапасы және фармацевтикалық сапа жүйесінің белгілі бір мәселелері туралы ақпараттың тиісінше және мезгілінде берілуін қамтамсыз етеді.

2.6. Басшылық тарапынан тексеру

1) басшылық өз тарапынан тексеру жүргізу арқылы оның тиімділігін және талаптарға ұдайы сәйкес болуын қамтамасыз ету үшін фармацевтикалық сапа жүйесін басқаруға жауапты болады;
2) басшылық үдеріс тиімділігін және өнім сапасын, сондай-ақ фармацевтикалық сапа жүйесін мезгіл-мезгіл тексеру нәтижелеріне баға береді;

2.7. Келісім-шарт бойынша жұмысты және сатып алынатын материалдарды басқару

Осы бөлімде сипатталған басшылықтың жауапкершілігін қоса, фармацевтикалық сапа жүйесі сатып алынатын бастапқы шикізат пен материалдың сапасы мен келісім-шарт бойынша қандай да бір жұмыстарды бақылауға және тексеруге қолданылады. Дәрілік заттарды өндіруші келісім-шарт бойынша жұмысты бақылауды және сатып алынатын бастапқы шикізат пен материалдардың сапасын бақылауды қамтамасыз етуге арналған процестер жүзеге асырылуына кепілдік беруге жауапты. Бұл процестер сапа үшін қауіптерді басқарумен біріктіріледі.
1) келісім-шарт бойынша және шикізат жеткізушілер жұмысын орындауға бағалау жүргізу (мысалы, аудит жүргізу жолымен, бастапқы шикізат және материалдарға бақылау, біліктілік жүргізу). Келісім-шарт бойынша жұмыс жүргізілгенге дейін немесе жеткізушілердің бастапқы шикізатты және материалдарды олардың мұндай жұмыстарды орындау үшін талаптарға сәйкестігі мен жарамдылығын таңдағанға дейін немесе жеткізудің қалыпты тізбегін пайдалана отырып бастапқы шикізат және материалдарды жеткізуді бағалау жүргізіледі;
2) мүдделі тараптар тартылған сапаға байланысты жұмысқа қатысты ақпараттар берілуінің жауапкершілік және үдерістер саласын анықтау. Келісім-шарт бойынша жұмысқа қатысты бұл тапсырыс беруші мен орындаушы арасындағы жазбаша түрдегі келісімге енгізіледі;
3) мониторинг және орындаушы қызметін тексеру немесе жеткізушіден келетін бастапқы шикізат және материалдардың сапасы, сондай-ақ кез келген қажетті жақсартуларды анықтау және енгізу;
4) жеткізудің келісілген тізбегін пайдалану арқылы, олардың расталған дереккөздерден алынғанына кепіл болу үшін бастапқы шикізат және материалдардың мониторингі.

2.8. Өнімге меншік құқығындағы өзгерістерді басқару

Өнімнің меншік құқығында өзгерістер пайда болғанда басшылық бұл үдерістің күрделілігін назарда ұстайды және мыналарға кепілдік береді:
1) тараптардың әрбір іске қосылған үдерісі үшін ағымдағы жауапкершілігі анықталған;
2) барлық қажетті ақпарат берілген.

3. Процесс тиімділігінің және өнім сапасының тұрақты жақсаруы

Бұл бөлімде өнімнің тіршілік циклінің түрлі сатысындағы мақсаттар, сондай-ақ 1.5.бөлімінде анықталған осы құжаттың мақсатына жету үшін осы Стандарт талаптарын кеңейтетін фармацевтикалық сапа жүйесіне тән төрт элемент сипатталған. Бұл бөлім осы Стандарт талаптарын өзгертпейді.

3.1. Өнімнің тіршілік циклінің сатысындағы мақсаттар

Төменде өнімнің тіршілік циклінің әр сатысының мақсаты сипатталған.

3.1.1.	**Фармацевтикалық әзірлеу** Фармацевтикалық әзірлеу бойынша қызметтің мақсаты күтілетін сипаттаманы ұдайы қамтамасыз ету және емделушілердің, медицина қызметкерлерінің қажеттілігін, өкілетті органдардың және ішкі тұтынушылардың талаптарын қанағаттандыру үшін өнімді және оны өндірудің үдерісін әзірлеу болып табылады. Фармацевтикалық әзірлеу тәсілдері

		тиісті нормативтік құқықтық актілерде сипатталған. Осы құжаттың қолдану аясына кірмейтін зерттеу жұмыстарының және клиникалық зерттеулердің нәтижелері фармацевтикалық әзірлеу үшін бастапқы деректер болып табылады.
	3.1.2.	**Технологияны ауыстыру** Технология ауыстыруға байланысты қызметтің мақсаты, сондай-ақ өндірістік аудандардың ішінде және арасында өз арналуына сәйкес өнім өндіру үшін өнім және үдеріс туралы білімді әзірлеушілерден өндірушілерге алып беру болып табылады. Бұл білім өндіріс үдерісінің, бақылау стратегиясының, валидация үдерісіне тәсілдің және үздіксіз жақсартудың негізін құрайды.
	3.1.3.	**Өнеркәсіптік өндіріс** Өнеркәсіптік өндіріс мақсатына өз арналуына сәйкес өнім өндіру, бақыланатын жай-күйді анықтау және үнемі жақсартуға ықпал етуді ұстап тұру кіреді. Фармацевтикалық сапа жүйесі өнімнің ойдағыдай сапасын үнемі сақтауды, қажетті үдеріс тиімділігіне қол жеткізуді, бақылаудың әртүрлі құралдарының сәйкестігін, жақсару мүмкіндігін анықтау және баға беруді, сондай-ақ білім көлемінің үнемі ұлғаюын қамтамасыз етуі тиіс
	3.1.4.	**Өнімді өндіруді тоқтату** Өнімді өндіруді тоқтату бойынша іс-шаралардың мақсаты – өнімнің өмірлік циклының ақырғы сатысын тиімді басқару. Өнімді өндіруді тоқтату бойынша іс-шараларды басқару үшін алдын ала анықталған тәсіл пайдаланылуы тиіс: құжаттамаларды және үлгілерді сақтау, өнімді үнемі бағалау (мысалы, шағымдармен жұмыс және тұрақтылық сынағы), бекітілген талаптарға сәйкес есеп жасау.
	3.2. Фармацевтикалық сапа жүйесінің элементтері үдеріс тиімділігінің және өнім сапасының мониторинг жүйесі; әсерді түзететін және ескертуші жүйе (КАПА); өзгерістерді басқару жүйесі; үдеріс тиімділігіне және өнім сапасына басшылық тарапынан тексеру. Фармацевтикалық сапа жүйесінің элементтері өнімнің өмірлік циклының әрбір сатысына тиісінше және пропорционалды қолданылуы тиіс, бұл арада әрбір сатының мақсатының әртүрлілігін және арасындағы айырмашылығын ескеру керек. Өнімнің өмірлік циклының әрбір сатысында кәсіпорын өнім сапасын жақсарту бойынша инновациялық тәсілдерді енгізудің даму келешегін бағалайды. Әрбір элементті сипаттау әрбір элементті өнімнің өмірлік циклының әрбір нақты сатысында қолданудың мысалдары бар кестемен аяқталады.	
	3.2.1.	**Процесс тиімділігінің және өнім сапасының жүйесі** Дәрілік заттарды өндірушілер үдеріс тиімділігінің және өнім сапасының мониторинг жүйесін жоспарлайды және жүзеге асырады, сондай-ақ бақыланатын жай-күйді сақтауды қамтамасыз етеді. Мониторинг жүйесінің тиімділігі қажетті сападағы өнімді өндіру үшін үдерістердің тұрақты өнімділігін және бақылау құралдарын және тұрақты жақсарту үшін сала анықтауды қамтамасыз етуді қарастырады. Үдеріс тиімділігінің және өнім сапасының мониторинг жүйесі: 1) бақылау стратегиясын бекітуге арналған сапа үшін қауіпті басқаруды пайдаланды. Бұндай стратегияға белсенді фармацевтикалық субстанцияға жататын параметрлер мен бастапқы шикізатқа және дәрілік препараттардың компоненттеріне, орын-жайлар мен жабдықтарды эксплуатациялау шартына, өндіріс үдерісіне бақылауға, дайын өнімге спецификацияға, сондай-ақ мониторинг және бақылау жүргізу жиілігіне және әдістеріне байланысты сипаттамалар енуі мүмкін. Бақылау стратегиясы мезгіліндегі кері (тікелей) байланысқа және тиісті түзейтін және ескертуші әсерге ықпал етуі тиіс; 2) бақылау стратегиясында анықталған (мысалы, деректерді және статистикалық инструменттерді басқару) параметрлер мен қасиеттерді өлшеу мен талдау үшін құрал-жабдықтармен қамтамасыз етеді; 3) бақыланатын жай-күйдегі тұрақты жұмысты растау үшін бақылау стратегиясында анықталған параметрлер мен сипаттамаларды талдайды; 4) төмендеуіне немесе өзгергіштігін бақылауға бағытталған болжамды тұрақты	

		жақсаруы мақсатында үдеріс тиімділігіне және өнім сапасына әсер ететін ауытқулардың көзін анықтайды; 5) ішкі, сондай-ақ сыртқы дереккөздерден түскен, мысалы, шағымдар, өнімнен бас тарту, сәйкес келмеу, өнімнің кері қайтарып алынуы, ауытқулар, аудиторлық тексерулер және өкілетті органдардың инспекциясы және олардың қорытындылары сияқты кері байланыс түріндегі келіп түскен өнім сапасы туралы ақпараты бар; 6) үдерісті түсінуді жақсарту үшін біліммен қамтамасыз етеді, жобалау параметрлерінің кеңістігін кеңейту (егер олар анықталса) және үдерістің валидациясына инновациялық тәсіл қолдануға мүмкіндік береді.

І-кесте. Өнімнің тіршілік циклі бойына процесс тиімділігінің және өнімнің сапасының мониторинг жүйесін қолдану

Фармацевтикалық әзірлеу	Технологияны ауыстыру	Өнеркәсіптік өндіріс	Өнім өндірісін тоқтату
Дәрілік препаратты жасау процесі кезінде алынған процесс, өнім және оларды мониторингілеу нәтижелері туралы алынған білім өндіріс сатысында бақылау стратегиясын белгілеу үшін пайдаланылады.	Масштабтау бойынша жұмыстарды жүргізген кезде жүргізілген мониторинг процесс тиімділігіне алдын ала баға беруді және өндіріске сәтті енгізуді қамтамасыз етеді. Технологияны ауыстыру және масштабтау кезінде алынған білім бақылау стратегиясын ары қарай әзірлеу үшін пайдалы.	Процесс тиімділігі мен өнім сапасын мониторингілеудің анық белгіленген жүйесі жақсартуды қажет ететін саланы анықтау үшін және бақыланатын жағдайда тиімділікті қамтамасыз ету үшін қолданылады.	Өндіруді тоқтатқан кезде мониторинг (тұрақтылық сынағы сияқты) барлық сынақтар аяқталғанға дейін жалғасады. Белгіленген талаптарға сәйкес сынақтар айналымдағы дәрілік препараттарға жүргізіле береді.

3.2.2.	**Түзету және ескерту әрекеттерінің жүйесі** Дәрілік заттарды өндіруші түзетуші және ескертуші әсерді жүзеге асыру бойынша жүйеге ие, бұл шағымдарды, өнімнен бас тарту, сәйкес келмеу, кері қайтарып алынуы, ауытқулар, аудиторлық қорытындылар және өкілетті органдардың инспекциясының тергеу нәтижелері, сондай-ақ үдеріс тиімділігіне және өнім сапасына мониторинг жүргізуде анықталған үдерістер болып табылады. Түзетуші және ескертуші әрекеттің әдістеме нәтижесі өнім және үрдістің жақсаруы, өнім және үрдісті жақсы түсіну болып табылады. Инновациялар, тұрақты жақсарулар, үдерістің және өнім сапасының, КАПА жүйесінің тиімділігі мониторингінің нәтижелері өзгерістерге алып келеді. Бұл өзгерістерді растаудың және енгізудің дұрыс бағасын беру үшін кәсіпорында өзгерістерді басқарудың тиімді жүйесі болады. Өзгерістерді басқару жүйесі тұрақты, өз мезгіліндегі және тиімді жақсарулардың жүзеге асуын, өзгерістердің кездейсоқ зардаптарға алып келмейтініне сенімділіктің жоғары дәрежесі болуын қамтамасыз етеді.

ІІ кесте. Өнімнің тіршілік циклі бойына түзету және ескерту әрекеттері жүйесін қолдану

Фармацевтикалық әзірлеу	Технологияны ауыстыру	Өнеркәсіптік өндіріс	Өнім өндірісін тоқтату
Өнімнің өзгергіштігін немесе процесті зерттейді. КАПА әдістемесі түзету және ескерту әрекеттері интерактивтік сызбаға	КАПА кері байланыс, тікелей байланыс және тұрақты	КАПА жүйесін пайдалану керек, бұл ретте қабылданған	КАПА жүйесі өнімді өндіруді тоқтатқаннан кейін қолданыла береді. Айналымда қалған өнімге,

және әзірлеу процесіне енгізілген кезде пайдалы болып табылады.	жақсартудың тиімді жүйесі ретінде пайдаланылады	шаралардың тиімділігі бағаланады	сондай-ақ әсер етуі мүмкін басқа өнімге әсері ескеріледі.

3.2.3.	**Өзгерістерді басқару жүйесі** Инновациялар, тұрақты жақсарту, процесс тиімділігі мен өнім сапасын КАПА жүйесін мониторингілеу нәтижелері өзгерістерге әкеледі. Дұрыс баға беру, осы өзгерістерді бекіту және енгізу үшін кәсіпорынның өзгерістерді тиімді басқару жүйесі бар. Жалпы жағдайда уәкілетті органға құжаттарды бастапқы беруге дейін өзгерістерді басқару процестердің шартты жағынан сақталу айырмашылығы бар және бергеннен кейін берілген құжатқа өзгерістер болса, белгіленген нормаларға сәйкес келуі қажет етілуі мүмкін. Өзгерістерді басқару жүйесі тұрақты, уақтылы және тиімді жақсартуды қамтамасыз етеді. Ол өзгерістің күтпеген салдарларға әкелмеуіне жоғары дәрежеде сенімділікті қамтамасыз етеді. Өзгерістерді басқару жүйесі өнімнің тіршілік циклінің сатысына байланысты төмендегіні қамтиды: 1) ұсынылатын өзгерістерді бағалау үшін пайдаланылатын сапаның қаупін басқару. Баға беруде күш салудың және формальдылықты сақтау қауіп деңгейіне сәйкес болады; 2) тіркеу дерекнамаларына қатысты, жоба параметрлерінің кеңістігін (егер олар анықталса) және (немесе) өнім және үдерістерді ағымдағы түсінуді қоса, ұсынылатын өзгерістердің бағасы. Бекітілген нормаларға сәйкес тіркеу дерекнамаларына өзгерістер енгізу талап етіле ме, жоқ па анықтау үшін бағалау жүргізіледі. Барлық өзгерістер кәсіпорындағы өзгерістерді басқару жүйесі көмегімен бағаланады; 3) ұсынылатын өзгерістер эксперттер тобымен бағаланады, олардың салаға сәйкес қажетті тәжірибесі және білімі (мысалы, фармацевтикалық әзірлеу саласында, өндіріс, сапа, медицина, өкілетті органдармен өзара әрекеттесулер) бар. Ұсынылатын өзгерістер үшін бағалау критерийінің болашағын анықтайды; 4) өзгертулердегі мақсатқа қол жеткені және оның өнім сапасына теріс әсер етпегенін растау үшін олар енгізілгеннен кейін жүргізілген өзгерістерге баға беріледі.

III кесте. Өнімнің тіршілік циклі бойына өзгерістерді басқару жүйесін қолдану

Фармацевтикалық әзірлеу	**Технологияны тасымалдау**	**Өнеркәсіптік өндіріс**	**Өнімді өндіруді тоқтату**
Өзгеріс әзірлеу процесінің ажырамас бөлігі болып табылады және құжатпен ресімделеді. Өзгерістерді басқару процесін ресімдеу дәрежесі фармацевтикалық әзірлеу сатысына сәйкес келеді	Өзгерістерді басқару жүйесін технологияны ауыстыру кезінде процеске енгізілген түзетулерді басқару және құжатпен ресімдеу қамтамасыз етеді	Өнеркәсіптік өндірісте өзгерістерді ресми басқару жүйесі енгізіледі. Сапа бөлімі жүзеге асырған бақылау ғылыми білімге және қауіптерді талдау жөніндегі білімге негізделген тиісті бағаны қамтамасыз етеді.	Кез келген өзгерістер өнімді өндіруді тоқтатқаннан кейін өзгерістерді басқарудың тиісті жүйесінен өтеді.

	Процесс тиімділігі мен өнім сапасын басшылық тарапынан тексеру Басшылық тарапынан тексеру өнімнің өмірлік циклы бойына үдеріс тиімділігіне және өнім сапасын басқаруға кепілдік береді. Кәсіпорынның мөлшері мен құрылымының күрделілігіне қарай басшылық тарапынан тексеру басқарудың әртүрлі деңгейіндегі тексерулер сериясынан тұрады, оған ақпараттық алмасулардың өз мезгілінде және тиімді болуы, сапасына байланысты, оларды бағалауға арналған тиісті мәселелер туралы ақпараттарды жоғары басшылыққа жеткізудің механизмдері жатады.

3.2.4	Басшылық тарапынан тексеру жүйесіне мыналар кіреді: 1) өкілетті органдардың инспекциясының нәтижесі және олардың қорытындылары, аудиторлық және басқа да бағалаулар, өкілетті органдардың алдындағы міндеттемелер; 2) өнім сапасының мерзімдік шолулары, оған мыналар кіреді: өнімге шағымдарды тергеу және өнімді кері қайтарып алуды жүргізу жолдарымен тұтынушылардың қанағаттану дәрежесін бағалау; үдеріс тиімділігінің және өнім сапасының мониторингінің нәтижелері бойынша қорытынды; түзететін және ескертуші әрекеттердің нәтижесі болып табылатындарды қоса, үдеріс өзгерісінің және өнімнің тиімділігі; 3) басшылық тарапынан тексеруден соңғы кез келген кейінгі іс-шаралар. Басшылық тарапынан тексеру жүйесі төмендегідей тиісті іс-шараларды анықтайды: 1) өндіріс үдерісін және өнімді жақсарту; 2) ресурспен қамтамасыз ету, оқытуды ұйымдастыру және/немесе ресурстарды қайта бөлу; 3) білімге ие болу және оны тарату.

IV. кесте. Өнімнің тіршілік циклі бойына процесс тиімділігі мен өнім сапасының басшылығы тарапынан тексеруді қолдану

Фармацевтикалық әзірлеу	**Технологияны тасымалдау**	**Өнеркәсіптік өндіріс**	**Өнімді өндіруді тоқтату**
Басшылық тарапынан жүргізілген тексеруге негізделген тәсілдер өнімді әзірлеу және технологиялық процесс сәйкестігін қамтамасыз ету үшін қолданылады.	Басшылық тарапынан жүргізілген тексеруге негізделген тәсілдер өнеркәсіптік масштабта әзірленген өнімнің өндіріс мүмкіндігін қамтамасыз ету үшін қолданылады	Басшылық тарапынан жүргізілетін тексеру жоғарыда көрсетілгендей, құрылымдық жүйе болып табылады және тұрақты жақсартуға ықпал етеді.	Басшылық тарапынан жүргізілетін тексеру сапасына қатысты өнім тұрақтылығы мен шағымдарды тексеру сияқты элементтерді қамтиды.

4.	**Фармацевтикалық сапа жүйесін тұрақты жақсарту**
	Бұл бөлімде фармацевтикалық сапа жүйесін басқару және тұрақты жақсарту үшін жүзеге асырылуы тиіс іс-шаралар сипатталған.
	4.1. Басшылық тарапынан фармацевтикалық сапа жүйесін тексеру Басшылық фармацевтикалық сапа жүйесіне мезгіл-мезгіл тексеру жүргізу үшін формальді үдерістерді пайдаланады. Бұндай тексерулерге мыналар кіреді: 1) фармацевтикалық сапа жүйесіне байланысты мақсаттарға қол жеткізу үшін шаралар; 2) фармацевтикалық сапа жүйесінің аясындағы үдерістердің тиімділігін тексеру үшін пайдаланылатын тиімділік көрсеткіштерінің бағасы, мыналар сияқты: шағымдар, ауытқулар, түзейтін және ескертетін әрекеттер, өзгерістерді басқару үдерістері; келісім-шарт бойынша жұмысқа қатысты кері байланыс; өзін-өзі бағалау үдерісі, қауіпті бағалауды, үрдістер талдауын және аудитті қоса; өкілетті органдар инспекциясы және олардың қорытындылары сияқты сыртқы бағалар, сондай-ақ тұтынушылар аудиті.
	4.2. Фармацевтикалық сапа жүйесіне әсер ететін ішкі және сыртқы факторлар мониторингі Басшылық тексеретін факторлар: 1) фармацевтикалық сапа жүйесіне әсер ететін сапаға қатысты жаңа нормативтік талаптар, нұсқаулар және жарияланымдар;

2) фармацевтикалық сапа жүйесін жақсартуға ықпалды инновациялар;

3) қызмет шарттарының және мақсаттарының өзгерістері;

4) өнімге меншік құқығындағы өзгерістер.

4.3. Басшылық тарапынан тексерулердің және мониторинг нәтижесі

Басшылық тарапынан фармацевтикалық сапа жүйесіне тексерулердің қорытындылары және ішкі және сыртқы факторлар мониторингіне мыналар жатады:

1) фармацевтикалық сапа жүйесінің және оған байланысты үдерістердің жақсаруы;

2) ресурстардың бөлінуі немесе қайта бөлінуі және/немесе қызметкерлерді оқыту;

3) сапа саласындағы саясатты және сапа мақсатын қайта қарау;

4) басшылық тарапынан тексерулердің және алдын ала қолданылған шаралардың нәтижелерін құжаттап рәсімдеу, тиісті нәтижелер туралы жоғары басшылықты ақпараттандыруды қоса, сондай-ақ олар туралы мезгілінде және тиімді ақпарат алмасу.

5. **Терминдер мен анықтамалар**

ICH және ISO терминдері қажеттілік туындаған жерде осы құжатта пайдаланылады. Осы құжаттың контексінде егер "талап", "талап" немесе "қажет" сөзі ISO анықтамасында кездессе, онда олар нормативтік талаптарды міндетті түрде көрсетпейді. Егер ICH немесе ISO анықтамаларын қолдану мүмкін болмаса, оларды тек нақты құжатта пайдалану үшін формулировкалар әзірленеді.

үдеріс мүмкіндігі – үдерістің сол өнімге қойылатын талаптарға сәйкес болатын өнімді жасауға қабілеттілігі. Үдеріс мүмкіндігінің тұжырымдамасын статистикалық терминдер арқылы да айқындауға болады.

жоғарғы басшылық – кәсіпорынның немесе оның жекелеген алаңының қызметіне басшылық ететін және жоғары дәрежеде бақылау жасайтын, сонымен қатар кәсіпорынның немесе оның жекелеген алаңының ресурстарын іске қосу өкілеті мен жауапкершілігіне ие болған тұлға (тұлғалар).

басқа ұйымның орындауына берілетін қызмет (аутсорсинг) – мердігердің тапсырыс берушімен жасалған жазбаша шарт бойынша атқаратын қызметі.

инновация (innovation) – жаңа технологиялар немесе әдістемелер енгізу;

сапа – өнімнің, жүйенің немесе үдерістің ажырамайтын қасиеттерінің талаптарға сәйкестік дәрежесі;

бақыланатын жағдай – бақылау іс-шаралары кешенінің тұрақты үдеріс тиімділігін және өнім сапасын үнемі қамтамасыз ету шарты;

түзету әрекеті – анықталған сәйкессіздіктің немесе басқа жағымсыз жағдайдың себептерін жоюға бағытталған әрекет. Ескертпе: түзету әрекеті қайталанған оқиғаны болдырмауды жүзеге асырады, ал сақтандыру әрекеті болса, оқиғаның алдын алуды жүзеге асырады;

кері байланыс/тіке байланыс – кері байланыс - бұл олардың нәтижелеріне немесе тиімділігіне сүйеніп, үдерісті немесе жүйені түрлендіру немесе бақылау. Тіке байланыс - бұл олардың күтілетін нәтижелеріне немесе тиімділігіне сүйеніп, үдерісті түрлендіру немесе бақылау. Кері байланыс/тікелей байланысты үдерісті бақылау нысанасында және тұжырымды түрде - сапаны басқаруда техникалық тұрғыда пайдалануға болады;

сапаны жоспарлау – сапа мақсатын айқындауға және сапа мақсатына жетуге қажетті операциялық үдерістерді және сәйкесті ресурстарды анықтауға бағытталған сапаны басқару бөлігі;

тиімділік көрсеткіштері – Ұйымның, үдерістің және жүйенің тиімділігін көріністеу үшін сапа мақсатын сандық айқындауға пайдаланылатын өлшемдік мәндер; кейбір аймақтарда "тиімділік метрикасы" термині пайдаланылады.

сапа саласындағы саясат – жоғары басшылық ресми өрнектейтін сапаға қатысты ұйым қызметінің жалпы мақсаттары және бағыты.

тұрақты жақсару – талаптарға сәйкес болу қабілетін арттыруға бағытталған тұрақты қызмет;

сақтандыру әрекеті – әлеуетті сәйкессіздіктердің немесе басқа қолайсыз жағдайлардың себептерін жоюға бағытталған әрекет. Ескертпе: сақтандыру әрекеті оқиғаның алдын алу үшін, ал түзету әрекеті оқиғаның қайталануын болдырмау үшін жасалады;

жоба параметрлерінің кеңістігі – әртүрлі бастапқы ауыспалылардың (мысалы, материалдар қасиеттерінің) , сондай-ақ сапаның қамтамасыз етілуі дәлелденген үдерістер параметрлерінің көп шамада біріктірілуі мен өзара әрекеттесуі.

өнімді тарату – өнімді өндіруге емделушілердің, медицина қызметкерлерінің, өкілетті органдардың (қойылған талаптарға сәйкестігін қоса), сондай-ақ ішкі тұтынушылардың қажеттіліктеріне сәйкес болатын сапа көрсеткіштерімен жету;

сапа жөніндегі басшылық – ұйымда қолданылатын сапаны басқару жүйесін мазмұндайтын құжат;

жақсарту құралы – мақсатқа жету жолдарын қамтамасыз ететін құрал немесе үдеріс;

бақылау стратегиясы – осы өнімді және үдерісті түсінуге негізделген, үдеріс тиімділігі мен өнім сапасын қамтамасыз ететін бақылау шараларының жоспарлы кешені. Бұл кешенде белсенді фармацевтикалық субстанцияларға, бастапқы шикізатқа және дәрілік препараттар компоненттеріне, орынжайлар мен құрал-жабдықты пайдалану жағдайларына, өндіріс үдерісін бақылауға, дайын өнімге берілетін спецификацияларға, сондай-ақ мониторинг пен бақылау жасаудың өзара байланысты әдістері мен жиілігіне қатысты параметрлер мен сипаттамаларды тексеру қамтылады;

білімдерді басқару – өнім, өндіріс үдерістері мен компоненттері туралы ақпаратты жинау, талдау, жинақтау және таратуды жүйелендіру;

өзгерістерді басқару – өзгерістерді ұсыну, бағалау, бекіту, енгізу және тексеруді жүйелендіру;

сапа үшін қауіптерді басқару – өнімнің тіршілік циклы бойына дәрілік препараттар сапасы үшін қауіптерді жалпы бағалау, бақылау, ақпарат беру және шолудың жүйеленген үдерісі.

фармацевтикалық сапа жүйесі, ФСЖ – фармацевтикалық компанияны сапаға қатысты бағыттау және бақылауға арналған басқару жүйесі;

сапа мақсаттары – сапа саласындағы саясатты жаңарту құралдары және өлшемді қызметтегі стратегиялар.

1 Толықтыру
Ғылыми және қадағалау тәсілдерінің қауіптерді талдауға негізделген әлеуетті жақсарту мүмкіндіктері

Бқл толықтыруда уәкілетті органдар қолданатын тәсілдердің әлеуетті жақсарту мүмкіндіктері көрсетілген . Нақты қадағалау процесі тиісті заңнамамен анықталады.

Әрекеттер жоспары	**Әлеуетті мүмкіндігі**
1. Осы Стандарттың талаптарына сәйкес келу	Сәйкестігі - міндетті
2. Сапа үшін қауіптерді басқару принциптерін тиімді пайдалануды қоса, тиімді фармацевтикалық сапа жүйесін көрсету.	Уәкілетті органдар инспекциялау жүргізген кезде қауіптерді талдауға негізделген тәсілдерді пайдалануды арттыру мүмкіндігі.
3. Сапа үшін қауіптерді басқару принциптерін тиімді пайдалануды қоса, өнім мен процесті түсіндіруді көрсету	фармацевтикалық сапаға ғылыми-негізделген баға беруге көмек көрсету; валидация процесіне инновациялық тәсілдерді қолдану мүмкіндігін қамтамасыз ету; нақты уақытта шығаруға рұқсат беру механизмдерін енгізу мүмкіндігі.
4. Сапа үшін қауіптерді басқару принциптерін тиімді пайдалануды қоса, тиімді фармацевтикалық сапа жүйесін және түсіндіруді көрсету.	уәкілетті органдар инспекциялау жүргізген кезде қауіптерді талдауға негізделген тәсілдерді пайдалануды арттыру; фармацевтикалық сапаға ғылыми-негізделген баға беруге көмек көрсету; инновациядан және тұрақты жақсартудан ең көп пайда түсіру үшін тіркеуден кейін енгізілген дәрілік препараттар, қауіптерін талдауға негізделген және ғылыми-негізделген өзгерістер процесін оңтайландыру; валидация процесіне инновациялық тәсілдерді қолдану мүмкіндігін қамтамасыз ету;

	нақты уақытта шығаруға рұқсат беру механизмдерін енгізу мүмкіндігі.

2 Толықтыру

Осы құжатқа сәйкес фармацевтикалық сапа жүйесі моделінің сызбасы

Ұсынылған сызбада фармацевтикалық сапа жүйесі (ФСЖ) моделінің негізгі ерекшеліктері көрсетілген. Фармацевтикалық сапа жүйесі сызбаның жоғарғы жағында көрсетілгендей, фармацевтикалық әзірлеуді, технологияны тасымалдауды, өнеркәсіптік өндіріс және өндірісті тоқтатуды қоса, өнімнің бүкіл өмірлік циклін қамтиды. Фармацевтикалық сапа жүйесі сызбада көрсетілгендей, осы Стандарттың талаптарын кеңейтеді. Сызба, сондай-ақ осы Стандарттың талаптары клиникалық зерттеулерге арналған дәрілік препараттарды өндіруге қолданылады.

Келесі көлденең блок өнімнің тіршілік циклінің барлық сатыларына қатысты басшылықтың жауапкершілік маңыздылығын суреттейді. Одан кейінгі көлденең блокта фармацевтикалық сапа жүйесі элементтерінің тізбесі келтірілген, олар ФСЖ моделі үшін тіректік болып табылады. Бұл элементтер өмірлік циклдің әр сатысына тиісінше және пропорционал қолданылады, тұрақты жақсарту үшін салаларды анықтау мүмкіндігін сезінеді.

Сызбаның төменгі бөлігінің көлденең блогы жинағында жақсарту құралдары көрсетілген: өмірлік циклдің барлық сатыларында қолданылатын сапа үшін білімді басқару және қауіптерді басқару. Бұл жақсарту құралдары тағайындалуы бойынша сәйкес келетін өнімді өндіруге, бақыланатын жағдайды белгілеуге және ұстап тұруға қатысты фармацевтикалық сапа жүйесінің мақсаттарына жетуде көмектеседі және тұрақты жақсартуға ықпал етеді.

Сериялар сертификациясының халықаралық үйлестірілген талаптары

Негізгі талаптар

Тиісті өндіріс талаптары сақталатын дәрілік заттардың, оның ішінде елдер арасында қозғалыста жүретін әрбір сериясына, дәрілік заттардың өндірушісі беретін серия сертификаты ілесе жүруі керек.

Дәрілік заттардың сапасы тіркеу дерекнамасының барлық талаптарына сәйкестігіне кепілдік болуы үшін сертификат оның құрамындағы барлық әрекет етуші заттарына және басқа да тиісті ингредиенттеріне толық сапалық және сандық талдау жүргізілгеннен кейін беріледі. Серия сертификаты серияның спецификацияға сәйкестігін және тіркеу дерекнамасына сәйкес өндірілгенін растайды. Сертификатта дәрілік заттарға толық спецификация, аналитикалық әдістерге сілтемелер, аналитикалық сынақтардан алынған нәтижелер беріледі, сондай-ақ өндіріс, қаптамасы және серия сапасына бақылау бойынша жазбаларының тексерілгендігінің растамасы және олардың осы Қағида талаптарына сәйкестігі туралы қорытындысы болады. Серия сертификатына серияның сатуға шығарылуына немесе жөнелтуге жеткізуге (экспорт) жарамдылығы туралы растамаға жауапты тұлға қол қояды.

Дәрілік заттарды сатушы ұйым өндірушіден берілетін сертификатты алады және сақтайды. Сұраным бойынша бұл сертификатты өкілетті орган қызметкерлері алуына болады. Егер бұған тиісті нормативтік құқықтық актілермен рұқсат етілсе, серияға сәйкестігі туралы өндірушінің сертификаты қайта бақылау жүргізбеу үшін маңызды.

Бұндай сертификат қажет болғанда аралық өнім сияқты, оралмаған немесе ішінара қапталған өнімдер, дайын дәрілік препарат емес өнімдер үшін беріледі.

Сертификат сондай-ақ белсенді фармацевтикалық субстанцияларға және клиникалық зерттеулерде пайдаланылатын зерттеулердегі дәрілік препараттарға беріледі.

Дәрілік заттар сериясының сертификат мазмұны

Өндіруші бланкісі

1. өнімнің атауы;
2. импорттаушы ел;
3. тіркеу куәлігінің нөмірі немесе клиникалық зерттеулер жүргізуге рұқсаттың нөмірі;
4. дозалануы немесе белсенділігі;
5. дәрілік түрі;
6. қаптаманың өлшемі және типі;
7. серия нөмірі;
8. өндірілген күні
9. жарамдылық мерзімінің аяқталған күні;
10. барлық өндірістік алаңдардың және сапа бақылауын жүргізетін орындардың атауы, мекенжайы және лицензия нөмірі;
11. барлық алаңдар үшін осы Қағида талаптарына сәйкестік сертификаты;
12. талдаулар нәтижесі;
13. түсініктемелер;
14. сертификация туралы арыз;
15. серияның шығарылуына рұқсат еткен тұлғаның аты-жөні және қызметі (лауазымы);
16. серияның шығарылуына рұқсат еткен тұлғаның қол қоюы;
17. қол қойған күні.

Түсініктемелер және терминдер тізбесі

1. Өнімнің атауы.

Патенттелген атауы, саудалық атауы немесе импорттаушы елде берілген атауы (қайсысы ыңғайлы болуына қарай). Клиникалық зерттеулерге арналған дәрілік препараттар жағдайында – клиникалық зерттеулерге берілген арыздағы код нөмірі

2. Импорттаушы ел.

3. Тіркеу куәлігінің нөмірі немесе клиникалық зерттеулер жүргізуге рұқсаттың нөмірі. Дәрілік заттың импорттаушы елдегі тіркеу куәлігінің нөмірі. Клиникалық зерттеулерге арналған дәрілік препараттар

жағдайында – клиникалық зерттеулер жүргізуге берілген – рұқсаттың нөмірі немесе зерттеулерге сілтеме (болған жағдайда).

4. Дозалануы/ белсенділігі.

Барлық белсенді фармацевтикалық субстанциялардың (компоненттер) дәрілік түр бірлігіндегі атауы және мөлшері. Клиникалық зерттеулерге арналған дәрілік препараттар жағдайында, плацебоны қоса, бұндай ақпаратты беру тәсілі "жасырын" зерттеудің кодын ашуға ықпал етпейді.

5. Дәрілік түрі, мысалы, таблеткалар, капсулалар, жақпамайлар.

6. Қаптаманың өлшемі және типі.

Контейнер сыйымдылығы және оның типтері көрсетіледі (мысалы, ампулалар, құтылар, блистерлер және с.с.).

7. Серия нөмірі

Немесе өнімге қатысты партия нөмірі. Серияны сәйкестендіретін цифр, әріп немесе символдардың ерекше біріктірілімі, ол бойынша өндірістің және сериянның көтерме саудасының тарихын қадағалауға болады.

8. Өндірілген күні

Импорттаушы елдің ұлттық (аймақтық) талаптарына сәйкес.

9. Жарамдылық мерзімінің аяқталған күні

Контейнерде немесе заттаңбасындағы күн - өнімді сол уақытта талап етілген жағдайларда сақтаса, жарамдылықтың барлық мерзімі бойына қолданыста болатын импорттаушы елде бекітілген спецификацияға сәйкес келеді деп күтілетін уақытын анықтау үшін берілген; бұл күннен кейін өнім қолданылмайды.

10. Барлық өндірістік алаңдардың және сапа бақылауын жүргізетін орындардың атауы, мекенжайы және лицензия нөмірі

Осы өндіріске байланысты қаптамасы (таңбалануы) және атауы, мекенжайы және лицензия нөмірі көрсетілген серия сапасының бақылауын қоса, барлық өндірістік алаңдар көрсетіледі. Атауы және мекенжайы лицензиясындағы өндіріс үшін көрсетілімге сәйкес.

11. Барлық өндірістік алаң үшін осы Қағиданың талаптарына сәйкестік сертификаты, сертификаттар нөмірі .

12. Талдаулар нәтижелері

Бекітілген спецификациялар, барлық алынған нәтижелер және қолданылған әдістерге сілтемелер (бөлек қол қойылған және күні белгіленген талдау сертификатына сілтеме жасауға болады, ол қосымша берілуі тиіс).

13. Пікірлер

Серия сәйкестігін растайтын (мысалы, арнайы сақтаудың және тасымалдаудың шарттары), импорттаушы және (немесе) инспектор үшін пайдалы болуы мүмкін қандай да бір қосымша ақпараттар.

14. Сертификация туралы өтініш

Өтініш қаптамасын/таңбалауды және сапаны бақылауды қоса алғанда, өндірісті қамтиды. Мына мәтінді пайдалану қажет: "Осы арқылы мен жоғарыда келтірілген ақпараттың нақты және дәл болып табылатынын растаймын. Өнімнің бұл сериясы қаптаманы және (немесе) таңбалауды және сапаны бақылауды қоса алғанда көрсетілген өндірістік алаңда немесе алаңдарда Қағидалардың өндірістік талаптары мен сапа бақылауына толық сәйкес келеді, сондай-ақ "Халық денсаулығы және денсаулық сақтау жүйесі туралы" Қазақстан Республикасы Кодексінің 67-бабының 3-тармағына сәйкес бекітілген дәрілік заттар мен медициналық бұйымдардың тұрақтылығына зерттеу және сақтау мерзімін белгілеу және қайта бақылау жүргізу, сондай-ақ импорттаушы елдің тіркеу дерекнамасындағы ерекшелікке немесе клиникалық зерттеулерге арналған дәрілік препараттар жағдайында дәрілік препараттың дерекнамасындағы ерекшеліктерге сәйкес өндірілген. Өндіріс, қаптама және талдау бойынша жазбалар тексерілген және олардың Тиісті өндірістік практика Стандартының талаптарына сәйкестігі айқындалды.

15. Сериянның шығарылуына рұқсат еткен тұлғаның аты – жөні және лауазымы (атағы)

Егер берілген параграфтың 10 тармағында бір алаңнан көп келтірілсе, алаңның атауы мен мекен-жайы қоса беріледі.

16. Сериянның шығарылуына рұқсат еткен тұлғаның қол қоюы.

17. Қол қойған күні

Сертификатта пайдаланылған баламалы терминдер сөздігі

Әрекет етуші заттар = белсенді фармацевтикалық субстанция (компоненттер) (active substances = active pharmaceutical ingredients/constituents).
Серия = партия (batch = lot).
Дәрілік түр (dosage form = pharmaceutical form).
Өндіруші (manufacturer = fabricator).
Өндіруші (manufacturing/manufacture = fabrication).
Өндіріске лицензия (manufacturing authorisation = establishment license).
Дәрілік зат (medicinal product = pharmaceutical product = drug product).
Сапа бақылауы = сынақ (quality control = testing).
Бұл сөздік шектеулі емес.

Тиісті өндірістік
практика стандартына (GMP)
1-қосымша

Стерильді дәрілік заттардың өндірісі

Қағидат

Стерильді дәрілік заттардың өндірісіне микроорганизмдермен, бөлшектерімен және пирогендермен контаминация қаупін ең аз ету үшін ерекше талаптар қойылады. Бұл арада көп нәрсе өндірістік қызметкердің біліктілігіне, оны оқытуға және жұмысқа қарым-қатынасына байланысты. Сапасын қамтамасыз етудің ерекше маңызы бар, стерильді препараттарды өндіруде өндірістің және ресімдердің мұқият әзірленген және валидацияланған тәсілдерін қатаң сақтау керек. Өндірістің ешбір соңғы сатысы немесе дайын өнім бақылауы өнім стерильділігін немесе сапаның басқа көрсеткіштерін қамтамасыз етудің жалғыз құралы ретінде қарастырылмайды.

Жалпы талаптар

1. Стерильді өнімді қызметкер және (немесе) жабдықтардың, бастапқы шикізат және материалдардың кіруі әуе шлюздері арқылы жүзеге асатын таза зоналарда өндіреді. Таза орын-жайларда (зоналарда) тазалықтың тиісті стандартына жауап беретін тазалық деңгейі ұстап тұрылады, оларға тиісінше тиімді фильтр арқылы өткен ауаны беріп тұру керек.

2. Компоненттерді дайындау, өнім дайындау және толтыру бойынша әртүрлі операцияларды таза зонаның (орын-жайдың) жеке зоналарында (орын-жай) жүзеге асыру ерек. Технологиялық операциялар екі категорияға бөлінеді: біріншісі, бұл

өнімге мәрелік стерилизация (біріншілік қаптамада) жасалады, және екінші операцияларды бірнеше немесе барлық сатыларында асептикалық жағдайларда орындайды.

3. Стерильді өнім өндірісіне арналған таза зоналар (орын-жай) өндірістік ортаның талап етілетін сипатына сай жіктеледі. Әрбір өндірістік операция өнімнің немесе өңделетін бастапқы шикізат және материалдардың бөлшектермен немесе микроорганизмдермен контаминация қаупін ең азға жеткізу мақсатында эксплуатациялау жай-күйінде өндірістік ортаның белгілі бір тазалық деңгейін талап етеді.

"Эксплуатациялану" жай-күйіндегі талаптарға сәйкестікті қамтамасыз ету үшін бұл зоналар (орын-жай) " жабдықталған" жай-күйдегі ауа тазалығының дәл анықталған деңгейін қамтамасыз ететіндей жобаланады. " Жабдықталған" жай-күй – бұл таза орын-жай салынып берілген және қызметке қосылған, технологиялық жабдықтар толық жиынтықталған, бірақ қызметкерлері болмайтын жағдай . "Эксплуатациялану" жай-күйі – таза орын-жай және технологиялық жабдықтар талап етілген режимде жұмыс істейтін қызметкерлердің тапсырылған санымен функциясын орындайтын жай-күй.

"Жабдықталған" және " эксплуатациялану" жай-күйіне қойылатын талаптар әрбір таза орын-жай немесе таза орын кешені үшін анықталады.

Стерильді дәрілік заттар өндірісінде таза зоналар (орын-жайлар) төрт класқа бөлінеді.

А класы – өнім сапасы үшін жоғары қауіп көрсететін операциялар жүргізуге арналған жергілікті аймақ, мысалы толтыру зонасы, тығын зонасы; ампула және құтылар ашық жай-күйде болатын зоналар және жабдықтардың бөліктерін жалғау асептикалық жағдайларда орындалады. Әдетте, бұндай жағдайлар жұмыс орнында ауаның ламинарлық ағынымен қамтамасыз етіледі. Ауаның ламинарлық ағынының жүйесі ашық

таза орын-жайдағы жұмыс зонасында 0,36-0,54 м/с (нормативтік мән) диапазонындағы ауаның біркелкі жылдамдығын қамтамасыз етеді. Ламинарлықты ұстап тұру дәлелденеді және валидацияланады. Жабық изоляторларда және қолғапты бокстарда жылдамдығы аз бір жаққа бағытталған ауа ағынын пайдалануға жол беріледі.

В класы – асептикалық дайындауға және толтыруға арналған А класының аймағын тікелей қоршайтын аймақ.

С және D кластары - стерильді өнім өндірісінің қатер шегі төмен сатысын орындауға арналған таза аймақ.

Таза орын-жайлар және таза аймақтар жіктемесі

4. Таза орын-жайлар және таза зоналарды МемСТ ИСО 14644-1 бойынша жіктеу керек. Үдеріс барасында тазалық класын растауды өндірістік ортаны мониторингтеуден анық ажырату керек. Әрбір класс үшін аэрозольді бөлшектердің ең жоғары қол жетімді концентрациясы төмендегі кестеде келтірілген.

Ай-мақ	Бөлшектердің өлшемі тең немесе үлкен болғандағы ауаның 1 куб. м бөлшектердің ең жоғары рұқсат етілетін саны			
	Жабдықталған жай – күй		Эксплуатациялану жай-күйі	
	0,5 мкм	5,0 мкм	0,5 мкм	5,0 мкм
A	3 520	20	3 520	20
B	3 520	29	352 000	2 900
C	352 000	2 900	3 520 000	29 000
D	3 520 000	29 000	Регламенттелмейді	Регламенттелмейді

5. А класына сәйкестігін растау үшін ауаның іріктеу сынамасының ең аз көлемі іріктеу сынамасының әр нүктесі үшін 1м3 кем болмауы тиіс. А класының өлшемі ? 5,0 мкм ауадағы бөлшектердің шектік мөлшерінің көрсеткіші бойынша ИСО 4.8 класына сәйкес. В класы (жабдықталған күйде) аэрозольдік бөлшектер мөлшері бойынша көрсетілген екі өлшем бөлшектері саны бойынша ИСО 5 класына сәйкес. С класы (жабдықталған және эксплуатациялану жай-күйлерінде) аэрозольдік бөлшектер мөлшері бойынша тиісінше

ИСО 7 және ИСО 8 кластарына сәйкес келеді. D класы (жабдықталған күйде) аэрозольдік бөлшектер мөлшері бойынша ИСО 8 класына сәйкес келеді . МемСТ ИСО 14644-1 стандартында класты растау үшін іріктеу сынамасына арналған ең аз нүкте саны ретінде, сондай-ақ көрсетілген өлшемнен көбірек бөлшектер саны үшін берілген кластың шегін ескере отырып, сынама көлемін, сондай-ақ алынған деректерді бағалау әдісі регламенттелген әдістеме анықталған.

6. Класын растау үшін ұзын түтіктері бар іріктеу сынамасына арналған дистанциялық жүйелердегі ? 5,0 мкм өлшемді бөлшектер шөгуінің салыстырмалы жоғары деңгейінен қысқа түтікті іріктеу сынамасына арналған бөлшектерді портативті есептегіш пайдалану керек. Ауаның бір бағыттағы ағынды жүйесі жағдайында іріктеу сынамасы үшін изокинетикалық қондырма пайдалану керек.

7. Эксплуатациялану күйіндегі класты растауды жұмыс уақытында немесе жұмыс операцияларын модельдеуде немесе қоректік ортамен толтыруда жүргізуге болады, өйткені ол "қиын жағдайларға" модельдеуді талап етеді. Тазалықтың тапсырылған класқа тұрақты сәйкестігін растау үшін сынақтар жүргізу бойынша нұсқау ISO 14644-2 стандартында келтірілген.

Таза орын-жай және таза аймақтар мониторингі

8. Олардың эксплуатациясы кезінде таза орын-жай және таза аймақтардың ағымдағы мониторингін жүргізу керек. Ағымдағы мониторингі үшін іріктеу сынамасы нүктесін таза орын-жай және (немесе) таза аймақтарды жіктеуде алынған нәтижелер және қауіп талдауы негізінде таңдайды.

9. А класының аймағы үшін бөлшектер мониторингін жабдықтарды жинауды қоса, қатер шегіндегі барлық үдеріс бойына үздіксіз жүргізеді. Тиісті негіздегенде тек ластанған заттарды қолданған үдеріс қосылмайды, ол бөлшектер есептегішіне зиян келтіруі мүмкін немесе қауіпті болуы мүмкін, мысалы тірі организмдер немесе

радиоактивті заттар. Бұндай жағдайларда мониторингті қауіп пайда болған сәтке дейін жабдықты күйге келтіруде әдеттегі операциялар кезінде жүргізу керек. Мониторингті операция модельдеу уақытында жүргізеді. А класының аймағында мониторингті бұндай іріктеу сынамасы көлемінде барлық араласуларды тіркеу үшін, кездейсоқ оқиға және кез келген жүйе зақымдануы, ал ескерту шегінен шыққан жағдайда дабыл қаға алатындай жылдамдықпен жүргізеді. Бөлшектер түзілуінен немесе өнімнің өз тамшысынан толу үдерісінде дәл толу орнында мөлшері ? 5,0 мкм бөлшектердің төмен деңгейін көрсету әркез мүмкін болмайтыны мойындалған.

10. Іріктеу сынамасы жиілігі аз болса да, В класының аймағы үшін дәл осындай жүйе қолдану ұсынылады. Бөлшектер мониторингі жүйесінің маңыздылығы А және В класы аймақтарының қатарларының өзара орналасу бөлінуінің тиімділігімен анықталады. В класының аймағында мониторинг жүргізу жиілігі және оған тиісінше іріктеу сынамасы көлемі болатындай контаминация деңгейі өзгерістерін және жүйенің кез келген жұмысының нашарлауын тіркейтіндей, ал дабыл деңгейінен асып кеткен жағдайда шұғыл шара қолданатындай болу керек.

11. Аэрозоль бөлшектерінің мониторинг жүйесі бөлшектерді тәуелсіз есептегіштен, бөлшектер есептегіштің біреуіне құбырмен жалғанған, немесе осы екі жолды біріктіретін бірізді орналасқан іріктеу сынамасы нүктелерінен тұруы мүмкін. Бақылау жүйесін таңдағанда бөлшектер өлшеміне қойылатын талаптарды ескеру керек. Іріктеу сынамасының жойылған жүйесін пайдаланғанда түтікше ұзындығын және түтіктерде бөлшектер шөгу мүмкіндігін ескере отырып, түтікшенің иілген радиусын ескеру керек. Мониторинг жүйесін таңдағанда, сондай-ақ технологиялық үдерісте пайдаланылатын материалдардан шығатын кез келген қауіпті, мысалы

тірі микроорганизмдер немесе радиоактивті дәрілік препараттар болуын ескеру керек.

12. Ағымдағы автоматтандырылған мониторинг жүйесін пайдаланғанда сынама көлемі әдетте пайдаланылатын жүйеден сынама іріктеудің жылдамдығына тәуелді. Сынама көлемі ағымдағы мониторингте таза орын және таза аймақтарды жіктеуді жүргізгендегі сынама көлемінен басқа болуы мүмкін.

13. А және В класының аймақтарында ?5.0 мкм өлшемді бөлшектер концентрациясы мониторингі ерекше мәнге ие, өйткені бұл сәйкессіздігін ерте анықтаудың диагностикасында маңызды құрал болып табылады. Кейде ? 5.0 мкм өлшемді бөлшектер санының көрсеткіші электрондық шудан, басқа жарықтардан, кездейсоқ жағдайлардан қате болуы мүмкін. Егер есептегіш бірізді және жүйелі түрде бөлшектердің аз санын тіркесе, онда бұл зерттеуді талап ететін контаминация мүмкіндігін көрсетеді. Бұндай жағдайлар желдету және кондиционирлеудің жүйесінің толтыру қондырылымының дұрыс болмауын мезгілінде көрсете алады, немесе жабдықтарды жөндеу немесе оларды эксплуатациялау кезінде қағида бұзылғанын айғақтауы мүмкін.

14. Жабдықталған күй үшін бөлшектердің рұқсат етілетін мөлшеріне кестеде көрсетілген, жұмыс аяқталғаннан кейін қызметкер болмағанда 15-20 минут (нормативтік мән) қысқа қалпына келу кезеңінен кейін қол жетуі мүмкін.

15. Эксплуатация күйіндегі С және Д класы аймақтары мониторингісін сапаға арналған қауіпті басқару қағидаттарына сәйкес жүзеге асыру керек. Дабыл деңгейіне және әсер деңгейіне қойылатын талап орындалатын операциялар сипатына байланысты, алайда "қалпына келу кезеңінің" ұсынылатын мәніне жеткізіледі.

16. Температура және салыстырмалы ылғалдылық сияқты басқа да көрсеткіштер өнім және орындалатын операциялар сипатына тәуелді. Бұл

параметрлер нақтыланған жиілік нормативіне әсер етпеуі тиіс.

17. Жиілік класы әртүрлі аймақтарда орындау керек операциялар үлгілері осы Қосымшаның 28-35 тармақтарындағы кестелерінде төменде келтірілген.

Класы	Мәрелік стерилизацияға жататын өнімге арналған операция үлгілері (осы Қосымшаның 28-30 тармақтарын қараңыз)
A	Контаминация қаупін жоққа шығаруға болмайтын өнім толтырылуы
C	Контаминация қаупін жоққа шығаруға болмайтын ерітінділер дайындау. Өнім толтырылуы
D	Ерітінділер дайындау және біріншілік қаптама дайындау, кейінгі толтыруларға арналған материалдар

Класс	Асептикалық жағдайларда дайындауға арналған операция үлгілері (осы Қосымшаның 31-35тармақтарын қараңыз)
A	Асептикалық дайындау және толтыру
C	Фильтрацияға жататын ерітінді дайындау
D	Жуғаннан кейінгі материалдармен операциялар

18. Асептикалық үдерістерді орындағанда ауаның сынама іріктеуінің седиментациялық және аспирациялық әдістерін пайдаланумен, сынама іріктеуінің беткейден тампонмен жуу және жанаспалы пластина әдісін пайдаланумен микробиологиялық мониторингін жиі жүргізу керек. Қолданыстағы жай-күйінде пайдаланылатын сынама іріктеу әдісі зонаны қорғауға зиян тигізбейді. Дайын өнімнің шығарылуына рұқсат беру үшін өндіріс сериясына шолу жазбасын (серияға дерекнама) жүргізгенде мониторинг нәтижесін ескереді. Қатер шегіндегі операцияларды орындағаннан кейін беткейдің және қызметкерлердің мониторингін жүргізеді. Технологиялық үдерістен тыс, мысалы, жүйенің, тазалау мен зарарсыздандыру валидациясынан зарарсыздандырғаннан кейін қосымша микробиологиялық мониторинг жүргізеді.

19. Қолданыстағы жай-күйіндегі таза зоналарды микробиологиялық мониторингтеуде ұсынылатын шектер кестеде келтірілген.

	Микробты контаминацияның ұсынылатын шегі			

Класы	Ауада, КОЕ/куб. м	диаметрі 90 мм ыдыстағы седиментациясы, 4 сағаттағы КОЕ (b)	Диаметрі 55 мм анаспалы пластина, КОЕ /пластина	Саусақты қолғаптың ізі (5 саусақ), КОЕ/саусақты қолғап
A	< 1	< 1	< 1	< 1
B	10	5	5	5
C	100	50	25	-
D	200	100	50	-

Ескертпе:
(a) Орташа мәні келтірілген.
(b) Седиментацияға арналған жеке-дара пластиналар 4 сағаттан аз экспонациялануы мүмкін.

20. Бөлшектер мен микроорганизмдердің мониторингінің нәтижесі бойынша тиісінше шегі анықталады: дабыл деңгейі және әрекет ету деңгейі. Операциялық рәсімдерде осы шектердің жоғарылауы жағдайында түзету әрекеттері сипатталады.

Оқшаулайтын технология

21. Оқшаулайтын технологияны пайдалану адамның өндірістік зоналардағы араласуларын минимумге алып келеді, соның нәтижесінде өндірістік ортадан асептикалық жағдайларда өндірілген өнімнің микробтық контаминация қаупі елеулі төмендейді. Оқшаулағыштардың және беріліс қондырғыларының көптеген түрлері бар. Оқшаулағыш және оның жиынтықтаушылары тиісті зонада ауаның қажетті сапасы қамтамсыз етілетіндей конструкцияланған. Әртүрлі материалдардан дайындалған оқшаулағыштардың оқшаулаудың және тұмшалау бұзылуының зақымына үлкен немесе аз дәрежеде бейімділігі бар. Беріліс қондырғылары әртүрлі болуы мүмкін: бір немесе қос есікті конструкциядан стерилизацияға арналған құрылғысы бар толық тұмшаланған жүйеге дейінгі.

22. Материалдардың оқшаулағыштың ішіне немесе сыртына берілуі контаминацияның потенциалды ең үлкен көзінің бірі болып табылады. Әдетте оқшаулағыш ішіндегі кеңістік өнім сапасы үшін жоғары қауіп тудыратын операция жүргізу үшін шектеулі зона болып табылады. Сонымен бірге барлық осындай құрылғылардың жұмыс зонасында

ауаның ламинарлық ағыны болмауына жол беріледі.

23. Оқшаулағышты қоршаған ортаның ауа тазалығына қойылатын талап оқшаулағыш конструкциясына және оның тағайындалуына байланысты. Бұл ортаның тазалығын бақылайды, және ол асептикалық өндіріс үшін, тым болмағанда тазалықтың D класына сәйкес.

24. Оқшаулағыштар эксплуатацияға тек тиісті валидация жүргізуден кейін ғана енгізіледі. Валидация оқшаулайтын технологияның барлық қатер шегіндегі факторларын, мысалы, оқшаулағыш ішіндегі және сыртындағы ауаның сапасын, оқшаулағыш зарарсыздандырылуының тәртібін, оқшаулағыштың беріліс үдерісін және тұтастығын ескереді.

25. Оқшаулағыштың және "қолғап–жең" түйіндерінің тұмшалағыштығына ішінде жиі сынақтары бар, үздіксіз мониторинг жүргізу керек.

"Үрлеу/толтыру /тұмшалау" технологиясы

26. "Үрлеу/толтыру/тұмшалау" құрылғысының арнайы конструкциясы бар, бұл арада бір автоматты кешенде бір үздіксіз технологиялық цикл ішінде термопластик грануляттан қаптама жасалады, ол өніммен толтырылады және тұмшаланады. Асептикалық өндірісте пайдаланылатын және ауа ағыны тиімді А класты зонасы бар " Үрлеу/толтыру/тұмшалау" құрылғысы, ең кемі А/В кластарына арналған зоналарда қолданылатын киім пайдалану шартымен С класының зонасында орнатылуы мүмкін. Жабдықталған жағдайдағы өндірістік орта бөлшектер және микроорганизмдер бойынша анықталған нормативке сәйкес келеді, ал қолданыстағы күйде – тек микроорганизмдер бойынша ғана анықталған нормативке сәйкес келеді. Мәрелік стерилизацияға жататын өнім өндірісінде пайдаланылатын "үрлеу/ толтыру/тұмшалау" құрылғысы ең кемі , D класының зонасына орнатылады.

27. Осы технологияның ерекшеліктерін

ескере отырып, мыналарға ерекше назар аударады:

жабдықтың конструкциясына және жіктемесіне;

"орнында тазарту" және "орнында стерилизациялау" үдерістерінің валидациясы мен жаңғыртылуына;

Орналасқан жабдықтар үшін өндірістік орта болып табылатын таза орынның кеңістігі;

операторларды және олардың киімін оқыту;

толтыруды бастағанға дейінгі асептикалық жағдайлардағы жабдықтың қатер шегіндегі зонасындағы қосымша жалғаулар мен жинауды қоса, әрекет.

Ақырғы стерилизацияға жататын өнім

28. Бірінші қаптаманың және басқа материалдардың компоненттерін дайындау және өнімнің көптеген түрлерін өндіру фильтрация мен стерилизация үшін қолайлы бөлшектер мен микроорганизмдермен контаминация қаупінің жеткілікті түрде төмен деңгейін қамтамасыз ету үшін ең кемі D класының өндірістік ортасында жүргізіледі. Егер микробтық контаминация өнім үшін жоғары немесе ерекше қауіп көрсетсе (мысалы, микроорганизмдер өсуі үшін өнім жақсы қоректік орта болып табылғанда немесе оның стерилизациясы алдында ұзақ уақыт кезеңі болса, болмаса технологиялық үдеріс көп бөлігінде ашық ыдыста жүргізілсе), дайындауды С класының өндірістік ортасында жүзеге асыру керек.

29. Мәрелік стерилизацияға жататын өніммен толтыру ең кемі С класының өндірістік ортасында жүзеге асырылады.

30. Өнімнің өндірістік ортадағы контаминация қаупі жоғары болғанда, мысалы егер толтыру операциялары баяу жүрсе немесе қаптама мойны кең болса, немесе оларды тұмшалауға дейін бірнеше секундтан астам ашық ұстау керек болса, толтыру А класының зонасында ең кемі С класының өндірістік ортасымен жүзеге асырылады. Мәрелік стерилизация алдында жақпамайды, кремді,

суспензия мен эмульсияны дайындау мен буып-түю орау әдетте С класының өндірістік ортасында жүзеге асырылады

Асептикалық өндіріс

31. Бірінші қаптаманың компоненттерімен және басқа материалдармен жуғаннан кейінгі операциялар ең кемі D класының өндірістік ортасында жүзеге асырылады. Стерильді бастапқы шикізат пен компоненттерді өңдеу, егер одан әрі қарай стерилизация немесе стерилизациялаушы фильтрация қарастырылмаса, В класының өндірістік ортасында А класының жұмыс зонасында жүзеге асырылады.

32. Технологиялық үдеріс барысында стерилизациялаушы фильтрация жататын ерітінді дайындау С класының өндірістік ортасында жүзеге асырылады. Егер стерилизациялаушы фильтрация жүргізілмесе, онда материал дайындау және өнім өндіруді В класының өндірістік ортасында А класының жұмыс зонасында жүзеге асырылады.

33. Асептикалық жағдайларда дайындалған өнімді өңдеу мен толтыруды В класының өндірістік ортасында А класының жұмыс зонасында жүзеге асыру керек.

34. Өнімі бар, мысалы лиофилизацияланған, түпкілікті тұмшаланбаған біріншілік қаптаманы тұмшалау үдерісі аяқталғанға дейін беруді (тасымалдау) В класының өндірістік ортасындағы А класының жұмыс зонасында, немесе В класының өндірістік ортасындағы тұмшаланған тапсыру контейнерлерінде жүзеге асыру керек.

35. Жақпамайды, кремді, суспензия мен эмульсияны дайындауды және толтыруды егер өнім ашық ыдыстарда болса және одан әрі қарай стерилизациялаушы фильтрацияға ұшыратылмаса, В класының өндірістік ортасында А класының жұмыс зонасында жүзеге асырылады.

Қызметкер

36. Таза зоналарда қызметкерлердің

тек қажетті ең аз мөлшері ғана болуына жол беріледі, бұл әсіресе асептикалық өндіріс үшін аса маңызды. Тексерулер мен бақылау операциялары мүмкіндігінше таза зона шегінен тыс өткізіледі.

37. Бұндай зоналарда жұмыс істейтін барлық қызметкерлер (оның ішінде тазалаумен айналысатын және техникалық қызмет етуші қызметкер) гигиена мәселесі мен микробиология негізін қоса, стерильді өнім өндірісіне тиісті мәселелер бойынша ұдайы оқыту өтеді. Егер бұндай оқуды өтпеген бөгде қызметкерлер (мысалы, келісімшарт бойынша жұмыс істейтін құрылысшылар немесе жабдықтарды жөндеушілер) таза орында болуы тиіс болса, онда олар егжей-тегжейлі нұсқауды өтеді және оларға қатаң бақылау орнатылады.

38. Ағымдағы технологиялық үдерісте пайдаланылмайтын жануарлар тіндерінен алынған шикізаттармен немесе микроорганизмдер өсіріндісімен жұмыс істейтін қызметкерді, егер қызметкер кіруге қатысты қатаң және анық белгіленген рәсімдерді ұстанбаса, стерильді өндіріс зонасына енгізуге жол берілмейді.

39. Жеке гигиена мен тазалықтың талаптарын орындау керек. Стерильді дәрілік заттардың өндірісінде қызмет етуші қызметкерлер өздерінің контаминанттердің аномальді мөлшерін немесе түрлерінің таралу себебі болуы мүмкін кез келген жағдайлар туралы хабарлауға міндеттілігі туралы нұсқаумен таныс болуы тиіс; бұндай жағдайлар туындағанда қызметкерлерге мезгіл-мезгіл медициналық тексеру жүргізу қажет. Микробтық контаминация көзі болып табылуы мүмкін қызметкерлерге қатысты қолданылуы керек әрекеттер арнайы тағайындалған құзырлы тұлғамен анықталады.

40. Таза зоналарда қол сағатын және әшекей бұйымдарын тақпайды, сондай-ақ косметика пайдаланбайды.

41. Таза зоналарда жұмыс істеуге киім контаминациясының қаупін минимум ету үшін немесе контаминанттарды

таза зоналарға салу үшін әзірленген қайта киіну және жуынуды жазбаша нұсқаулыққа сәйкес жүргізу қажет.

42. Киім мен оның сапасы технологиялық үдеріске және жұмыс зонасының класына сәйкес келеді. Оны өнімді контаминациядан қорғауды қаматамасыз ететіндей кию керек.

43. Әрбір класс үшін қажетті киімнің сипаттамасы төмендегідей:

D класы: шашы, сақал және мұрты (болған жағдайда) жабылу керек. Әдеттегі қорғаныш костюмі және тиісінше аяқ-киім және бахил кию керек. Таза зонада сырттан болатын кез келген контаминацияны тойтару үшін тиісті шаралар қаолданылады;

С класы: шаш, сондай-ақ сақал және мұрты (болған жағдайда) жабылу керек . Комбинезон немесе білек басын түгел жабатын және жағасы биік шалбарлы костюм, сондай-ақ тиісінше аяқ-киім және бахил кию керек. Киімнен және аяқ-киімнен талшықтар немесе бөлшектер бөлінбеуі керек.

А/В класы: бас киім шашы, сондай-ақ сақал және мұрты (болған жағдайда) түгел жабылуы керек; ол костюм жағасына бекітіледі; тамшылардың таралуын болдырмау үшін бетперде кию керек. Тиісті түрде стерилизацияланған және опаланбаған резеңке немесе пластик қолғаптар және стерилизацияланған немесе зарарсыздандырылған аяқ киім кию керек. Шалбардың балағын аяқ-киім ішіне, ал киім жеңін қолғапқа кіргізіп қояды. Қорғаныш киімі іс жүзінде талшық немесе бөлшектер бөлмейді және денеден бөлінетін бөлшектерді іркіп қалады.

44. Көшеде киген киімді В және С кластарының орын-жайларына бастайтын қайта киінетін бөлмелерге алып бармайды. А және В класының зоналарындағы әрбір қызметкер әр жұмыс ауысымына таза стерильді (стерилизация немесе тиісінше санитарлық өңдеу өткен) қорғаныш киімімен қамтамасыз етіледі. Жұмыс уақытында қолғаптарды ұдайы зарарсыздандыру керек. Бетперде және қолғаптарды әр ауысымда ауыстырады.

45. Таза орын-жайларға арналған киімді ол кейін контаминацияға себеп болмауы үшін тиісті түрде тазалайды және өңдейді. Бұл операцияларды жазбаша нұсқаулыққа сәйкес орындайды. Бұндай киімді дайындау үшін дұрысы жеке-дара кір жуатын орны болу керек. Киімді дұрыс өңдемеу тін талшықтарын зақымдайды, бұл бөлшектер бөліну арттырады.

Орын- жай

46. Бөлшектер немесе микроорганизмдер түзілуін ең аз ету үшін, сондай-ақ жуатын, қажет болғанда зарарсыздандыратын заттарды көп рет қолдануға мүмкіндік беретін барлық ашық беткейлер тегіс, өткізбейтін және зақымдалмаған таза зоналарда.

47. Шаң жиналуын азайту және орын-жайларды тазалауды жеңілдету үшін тазартуға келмейтін ойықтары және шығыңқы жиектері мүмкіндігінше аз жабдықтар және шкафтар, сөрелер. Есіктер тазалауға қиын ойықтарсыз, конструкцияланған, жылжымалы есіктер пайдаланылмайды .

48. Үстіндегі кеңістіктен контаминанттар түсуін болдырмау мақсатында ілінетін төбелері герметикалық.

49. Құбырларды, ауа құбырларын және басқа да жабдықтарды монтаждауды тазалау үшін қол жетімсіз ойықтар және жабылмайтын тесіктер, сондай-ақ беткейлер болмайтындай орындау керек.

50. Асептикалық өндіріс үшін пайдаланылатын А/В класы зонасында раковина және төгу орындарын орнатуға жол берілмейді. Басқа зоналарда жабдық пен кәріз құбыры (шұңқыр) арасында ағудың үзілуін қарастыру керек. Тазалық класы төмендеу таза бөлмелердегі едендегі науа сифондармен немесе кері ағуды болдырмас үшін гидробекіткішпен қамтамасыз етіледі.

51. Киім ауыстыру бөлмесі ауа шлюзі сияқты конструкцияланған және киім ауыстырудың әртүрлі кезеңдерін физикалық бөлуді қамтамасыз ету үшін

пайдаланылады және қорғағыш киімнің бөлшектер мен микроорганизмдермен контаминациялануын өте аз болуға жеткізеді. Олапр сүзілген ауамен тиімді ағып кетеді. Жабдықталған жай-күйде киім ауыстыруға арналған бөлменің (орын-жай) шығар алдындағы зонадағы тазалық осыған кірердегі зонадағыдай тазалыққа ие. Кейбір жағдайларда таза зонаға кіру үшін және олардан шығу үшін киім ауыстыруға арналған жеке бөлме (орын-жай) болғаны дұрыс. Қол жуатын құрылғы киім ауыстыруға арналған бөлменің тек басында ғана болады.

52. Ауа шлюзінің екі есігі де бір мезгілде ашық бола алмайды. Бір мезгілде бір есіктен артық ашылуды болдырмас үшін бөгеу жүйесі немесе көзбен көру жүйесі және (немесе) дыбыстық ескерту жүйесі жұмыс істейді.

53. Сүзілген ауаны беру барлық жұмыс жағдайларында класы төмендеу өндірістік зоналарға қатысты қысым деңгейінің айырмасының оң болуын демейді, ал ауа ағыны зонаға тиімді ағып өтеді. Тазалықтың әртүрлі кластары аралас орын-жайларда қысым деңгейінің 10-15 Па (нормативтік мәні) айырмасы бар. Өнім сапасы үшін қаупі көбірек зонаны, яғни өнім немесе өніммен жанасатын тазартылған компоненттер тікелей әсерге ұшырайтын өндірістік ортаны қорғауға ерекше назар аударылады. Кейбір материалдар, мысалы патогенді, уыттылығы жоғары, радиоактивті немесе тірі вирустар немесе бактериялық материалдар немесе олардан жасалатын препараттар болмауынан талап етілуі мүмкін ауа берілуі және қысым деңгейінің айырмасына қатысты әртүрлі нұсқаларға жол беріледі. Кейбір операциялар үшін орын-жай және жабдықтар деконтаминациясы және таза зонадан шығарылатын ауаны өңдеу керек.

54. Ауа ағынының бағыты өнім контаминациясы үшін қауіп тудырмайтынын көрнекі көрсету керек, мысалы, өнім сапасы үшін көбірек

қауіпті зонаға ауа ағынымен бөлу көзі қызмет етуші қызметкер, орындалатын операция немесе жабдық болып табылатын бөлшектер түспейтініне көз жеткізу керек.

55. Желдету жүйесінің қызмет етпей тұрғаны туралы мәлімдеуші апатты хабарлау жүйесі қарастырылады. Екі орын-жай арасындағы қысымның арасындағы айырмашылық қатер шегінде болса, екеуінің арасына қысым деңгейінің айырмасын көрсетуге датчик орнату керек. Қысым деңгейінің айырмасының мәнін ұдайы жазу керек немесе басқа тәсілмен құжатпен ресімдеу керек.

Жабдық

56. А немесе В класын ауа жиілігі төменірек өндірістік зонадан бөлетін аралық қабырға арқылы конвейер таспасы өтуіне жол берілмейді, тек таспаның өзі үздіксіз стерилизацияға ұшыраған жағдайды қоспағанда (мысалы стерилизациялайтын туннельде).

57. Жабдықтар, фитингтер (жалғайтын орындар) және қызмет ету зонасы жабдықпен жұмыс, оның техникалық қызмет етуі және жөндеуін таза зонаның сыртынан жүргізілетін етіп, іс жүзінде мүмкін болғанша жобалаған және орындалған. Егер стерилизациялау керек болса, онда ол жабдықты ең жоғары толық жинаудан кейін жүргізіледі.

58. Егер жабдықтың техникалық қызмет етуі таза зона ішінен жүргізілсе және қажетті тазалық және (немесе) асептика нормасы жұмыс кезінде бұзылса, онда зонада үдеріс жаңғырғанша тазарады, зарарсыздандырылады және (немесе) стерилизацияланады (не қолайлы болуына қарай).

59. Су дайындауға арналған құрылғы және оның тарату жүйесін судың тиісті сапасын сенімді қамтамасыз ететіндей етіп жобалау, конструкциялау және эксплуатациялау керек. Оларды жобадағы қуатынан тыс эксплуатациялауға болмайды. Микроорганизмдер өсуін болдырмау үшін, мысалы оның 70оС –ден жоғары температурада тұрақты айналуы

есебінен инъекцияға арналған суды өндіру, сақтау және тарату керек.

60. Стерилизатор сияқты, ауаны өңдеу және сүзу жүйесі, ауа және газ фильтрі, суды өңдеу, алу,сақтау және тарату жүйесі валидацияға және жоспарлы техникалық қызмет етуге жатуы тиіс; эксплуатацияға оларды қайта енгізуге рұқсат беріледі.

Санитария

61. Таза зонаны санитарлық өңдеудің ерекше маңызды мәні бар. Зоналарды жазбаша нұсқауға сәйкес мұқият тазалау керек. Зарарсыздандыру жүргізген жағдайда зарарсыздандыратын заттардың бірнеше түрін алу керек. Микроорганизмдерге резистентті штаммдардың дамуын анықтау үшін ұдайы бақылау жүргізу керек.

62. Жуатын және зарарсыздандыратын заттарды микробиологиялық тазалығына қатысты бақылау керек. Олардың ерітінділерін алдын ала тазартылған контейнерлерде (ыдыстарда) ұстайды және тек белгіленген мерзімге ғана сақтайды, бұл арада стерилизацияланған ерітінділерді қоспайды. А және В класының зоналарында пайдаланылған жуатын және зарарсыздандыратын дәрілер, пайдаланар алдында стерильді .

63. Қол жетпейтін орындарда микробтық контаминацияны төмендету үшін таза зонаның фумигациясы пайдалы болуы мүмкін.

Технологиялық үдеріс

64. Өндірістің барлық сатыларында, оның ішінде стерилизация алдындағы сатыда контаминацияны ең азға алып келетін шаралар қабылдау керек.

65. Тегі микробиологиялық дәрілік заттарды өндіруге немесе басқа да заттарды өндіру үшін пайдаланылатын зоналарда оларды толтыруға жол берілмейді. Құрамында өлтірілген микроорганизмдер немесе бактериялық сығындылары бар вакциналар, белсенділігі жойылған соң, сол орын-жайларда басқа да стерильді дәрілік заттар сияқты, буып-түйіледі.

66. Асептикалық жағдайларда

жүргізілетін үдерістер валидациясына қоректік орта (қоректік ортамен толтыру) пайдалана отырып, үдерісті модельдеуді қосады. Қоректік ортаны дәрілік препараттардың дәрілік түрін, сондай-ақ селективтілігін, мөлдірлігін, концентрациясын және стерилизация үшін қоректік ортаның жарамдылығын ескерумен таңдайды.

67. Үдерісті модельдеу асептикалық өндірістің сериялық үдерісін дәлірек имитациялауы және онда бірізді қатер шегіндегі сатылары болуы тиіс. Сондай-ақ әдеттегі өндірістік үдеріс кезінде туындауы мүмкін әртүрлі араласулар, сонымен бірге "жаман жағдай" ситуациясы ескеріледі.

68. Бастапқы валидацияда үдерісті модельдеу операторлардың әрбір ауысымы үшін үш бірізді қанағаттанарлық сынақтан тұрады. Одан әрі қарай оларды уақыттың белгіленген аралығынан соң, сондай-ақ желдету жүйесіндегі және жабдықта, үдерісте немесе ауысым мөлшерінде ауа кондиционирлеудегі кез келген елеулі өзгерістерден соң қайталау керек. Әдетте модельдеуші сынақ үдерісін операторлардың әрбір ауысымы және әрбір үдеріс үшін жылына екі рет қайталау керек.

69. Нақты бағалауды қамтамасыз ету үшін қоректік ортаны буып-түюге арналған контейнерлердің (біріншілік қаптаманың) жеткілікті мөлшері керек. Қоректік ортаны буып-түюге арналған контейнерлердің серия саны аз болған жағдайда, ол өнім сериясының өлшеміне сәйкес келеді. Микроорганизмдер өсуі болмауына ұмтылу керек, бұл арада мынадай нормаларды қолдану керек:

1) егер 5 000 бірлігінен аз өнім толтырсаңыз, ешбір контаминацияланған бірлік болмауы тиіс;

2) егер 5 000-нан 10 000 дейінгі бірлік өнім толтырсаңыз:

бір (1) контаминацияланған бірлік қоректік ортаны қайта қаптау және оның себебін тексеруге негіз болып табылады;

екі (2) контаминацияланған бірлік –

себебін тексеру және қайталап валидация жүргізіледі.

3) егер 10 000 бірліктен астам толтырсаңыз:

бір (1) контаминацияланған бірлік себебін тексеруге негіз болып табылады;

екі (2) контаминацияланған бірлік – себебін тексеру және қайталап валидация жүргізіледі.

70. Қоректік ортасы бар біріншілік қаптаманың кез келген мөлшерінде микробтық контаминацияның ауық-ауық анықталу жағдайы контаминанттардың аздаған деңгейі болуын көрсетеді, ол тексеріледі. Елеулі микробтық контаминация анықталған жағдайда қоректік заттар толтырылуымен соңғы табысты сынақ жүргізілгеннен кейін шығарылған серия стерильділігіне әсері болуы мүмкіндігі қарастырылады.

71. Кез келген валидация технологиялық үдерістер үшін қауіп тудырмайтын жағдайды қамтамасыз ету керек.

72. Сумен қамтамасыз ету көздері, су дайындауға арналған жабдықтар және дайындалған су химиялық және биологиялық контаминанттар және қажет болғанда эндотоксиндердің болуына ұдайы мониторингтеуге жатады. Мониторинг нәтижесі және кез келген жасалған әрекеттің нәтижелерін құжатпен ресімдеу керек.

73. Таза зоналарда, әсіресе асептикалық өндіріс үдерісі барысында қызметкер әрекеті өте аз болуы тиіс, ал жоғары қозғалыс белсенділігімен шартталған бөлшектер мен микроорганизмдердің шамадан тыс бөлінуінкен аулақ болу үшін оның қозғалысы әдістемелі және бақыланатын болуы тиіс. Пайдаланылатын киім қасиеттерін ескере отырып, жайсыздық туғызбас үшін өндірістік ортаның температурасы және ылғалдылығы аса жоғары емес.

74. Бастапқы шикізаттың және материалдардың микробтық контаминациясы ең азға келтіріледі. Оларға спецификацияға

микробиологиялық тазалыққа талап жатады.

75. Таза зоналарда талшық бөлінуі мүмкін контейнерлер мен материалдар болуын ең аз ету керек.

76. Дайын өнімнің бөлшектермен контаминациялануын болдырмау бойынша шаралар қолданылады.

77. Компоненттерді, контейнерлерді және жабдықтарды тазалау үдерісі аяқталғаннан кейін олармен қайтадан контаминация жүрмейтіндей күтіп жұмыс істеу керек.

78. Компоненттерді, контейнерлерді және жабдықтарды жуу, кептіру және стерилизациялау арасындағы уақыт аралығы, сондай-ақ оларды стерилизациялау және кейінгі пайдалану арасындағы уақыт өте аз және уақыт бойынша сақтау шартына қарай шектеулі болуы мүмкін.

79. Ерітіндіні дайындауды бастау және оны стерилизациялау немесе стерилизациялайтын фильтрация арасындағы уақыт өте аз. Өнімнің әрбір түрі үшін оның құрамы мен белгіленген сақтау тәртібін ескере отырып ең жоғары мүмкін уақыт анықталады.

80. Стерилизациялау алдында микробтық контаминация деңгейін бақылайды. Стерилизацияның дәл алдында пайдаланылатын әдіс тиімділігіне салыстырмалы контаминацияның жұмыс шегі белгіленеді. Асептикалық жағдайда толтырылған өнімнің, сондай-ақ мәрелік стерилизацияға ұшырайтын өнімнің әрбір сериясы үшін микробтық контаминация деңгейін мөлшерлік анықтау керек. Егер мәрелік стерилизацияға ұшырайтын дәрілік препараттар үшін стерилизацияның қатаңдау параметрлері белгіленсе, микробтық контаминация деңгейін кестеге сәйкес тиісті уақыт аралығы арқылы ғана бақылауға болады. Параметрлері бойынша шығару жүйесі жағдайында микробтық контаминацияны анықтауды әрбір серия үшін жүргізу керек және оны өндірісте үдерісіндегі сынақ ретінде қарастыру керек. Қажет болғанда эндотоксиндер деңгейін бақылайды.

Барлық ерітінділерді, әсіресе үлкен көлемдегі инфузиялық сұйықтықтарды мүмкін болғанша тікелей толтыру алдында стерилизациялайтын фильтрацияға ұшыратады.

81. Компоненттер, контейнерлер, жабдықтар және таза зонаға керек, әсіресе асептикалық жағдайдағы жұмыстар үшін кез келген басқа да заттар стерилизацияланады және таза зонаға жолындағы қабырғаға бекітілген екі тарапты енуі бар стерилизатор немесе контаминацияны болдырмайтын басқа тәсілмен беріледі. Жанбайтын газдар микроорганизмдерді іркетін фильтр арқылы өтеді.

82. Кез келген жаңа үдерістің тиімділігі валидацияда расталады, оны эксплуатация кестесі ескерілетін жоспарға сәйкес, сондай-ақ үдерістегі немесе жабдықтағы кез келген елеулі өзгерістерде ұдайы қайталау керек.

Стерилизациялау

83. Стерилизацияның барлық үдерісі валидацияны өтеді. Егер стерилизацияның қолданылатын әдісі Қазақстан Республикасы Фармакопеясында сипатталмаса немесе қарапайым сулы немесе майлы ерітінді емес өнім үшін пайдаланылса, ерекше назар аудару керек. Дұрысы термиялық стерилизация әдісі болып табылады. Кез келген жағдайда стерилизация әдісі өндірістің лицензиясына және тіркеу дерекнамасына сәйкес келеді.

84. Стерилизацияның кез келген үдерісін таңдар алдында биологиялық индикаторларын физикалық өлшеу көмегімен және егер мүмкін болса, оның осы өнімге қолайлы екенін және жүктелімнің әр типінің барлық бөліктерінде стенрилизацияның қажетті шартына қол жеткізу үшін тиімді екенін көрсету керек. Үдеріс валидациясын аралықтың белгіленген кестесімен, бірақ жылына бір реттен кем емес, сондай-ақ жабдыққа елеулі өзгерістер енгізген жағдайда әркез қайталайды. Жазбаларды нәтижелерімен сақтау керек.

85. Тиімді стерилизация үшін материалдың бәрін тұтас өңдеуге ұшыратуы тиіс, ал үдеріс тиісті

тиімділікке қол жеткізуіне кепілімен ұйымдастырылады.

86. Стерилизацияның барлық үдерісі үшін жүктеу тәсілі әзірленеді және валидация өтіледі.

87. Биологиялық индикаторды қолдану стерилизацияны бақылаудың қосымша әдісі ретінде ғана қаралады. Биологиялық индикаторларды өндіруші нұсқаулығына сәйкес сақтайды және пайдаланады, ал олардың сапасын позитивті бақылау әдісімен бақылайды. Биологиялық индикаторларды пайдаланған жағдайда индикаторлардың өзінен микробты контаминацияны болдырмау үшін қатаң шаралар қолданылады.

88. Стерилизацияны өткен және өтпеген өнімдерді бөлуді қамтамасыз етуші шараларды анық белгілеу керек. Өнімге немесе компоненттерге арналған әрбір корзинада, лотокта немесе басқа да ыдыста материал атауы, серия нөмірі және оның сетрилизацияны өткен немесе өтпегенін көрсететін анық заттаңбасы болады. Қажет болғанда, серияның (немесе серияның бөлігінің) стерилизация үдерісін өткен немесе өтпегенін көрсететін автоклав таспасы сияқты индикатор пайдаланылады, алайда олар серия стерильділігін нақты растай бермейді.

89. Әрбір циклдың стерилизациясы үшін жазбаларды жүргізу серия шығарылуына рұқсат беру рәсімінің бір бөлігі болып табылатыны бекітілген.

Термиялық стерилизация

90. Термиялық стерилизацияның әрбір циклы жеткілікті түрдегі үлкен масштабта уақыт –температура координатында диаграмма түрінде жазылады немесе қажетті дұрыстығы және дәлдігі бар тиісті басқа жабдық көмегімен тіркеледі. Бақылау және (немесе) жазба үшін пайдаланылатын температура датчиктерінің орналасқан орны валидация кезінде анықталады және сондай-ақ қажет болған жағдайда сол жерде орналасқан басқа тәуелсіз температура датчигі көмегімен тексеріледі.

	91. Химиялық және биологиялық индикаторларды пайдалануға жол беріледі, бірақ олар физикалық өлшеулерді жүргізуді алмастыра алмайды. 92. Жүктеудің барлық көлемі қажетті температураға стерилизация уақытын есептеуді бастағанға дейін жетуі үшін жеткілікті уақыт қарастырылуы тиіс. Бұл кезең стерилизацияланатын жүктеудің әрбір типі үшін анықталады. 93. Термиялық стерилизацияның жоғары температуралы фаза циклы аяқталған соң салқындату уақытында стерилизацияланған жүктеудің контаминациясын болдырмау үшін сақтық шаралары жасалынады. Өніммен жанасатын кез келген салқындататын сұйықтық немесе газ стерилизациялануы тиіс, тек герметикалық емес қаптама пайдалану мүмкіндігі қосылмаған жағдайдан басқа және тиісінше дәлелдер келтірілген.
	Бумен стерилизациялау 94. Бумен стерилизациялауда температура мен қысымды бақылау керек. Басқару құралы бақылау құралы мен жазып алушы құрылғыға тәуелсіз. Егер бұл мақсат үшін басқару мен бақылаудың автоматты жүйесі пайдаланылса онда олар қатер шегіндегі үдеріс талаптарына сәйкестігіне кепіл болуы үшін валидация өтеді. Үдеріс барысындағы бұзылу жүйемен тіркеледі және оператор қадағалауында болады. Стерилизация үдерісі барысында температураның тәуелсіз көрсеткіш көрсетілімін жазып алушы құрылғының диаграмма деректерімен үнемі салыстыру керек. Камера түбінде пайдаланған суы ағыс бар стерилизаторлар үшін стерилизациялаудың барлық циклы бойына осы нүктеде температура тіркеу қажеттігі туындауы мүмкін. Егер стерилизация циклы вакуумдеу кезеңіне кірсе, онда камераны герметикалығына жиі тексеру жүргізу керек. 95. Герметикалық қаптамада болмайтын стерилизацияланатын

заттарды ауа мен бу өткізетін, бірақ бұл заттардың стерилизациядан кейін қайтадан контаминациясын болдырмайтын материалға орайды. Тапсырылған температура мен уақытта стерилизациялайтын агентпен жүктеудің барлық бөлігінің жанасуын қамтамасыз ету керек.

96. Стерилизация үшін құрамында өнім немесе жабдықтың контаминациясын туындатуы мүмкін қоспалар мөлшері болмайтын, тиісті сападағы бу қолданылуын қамтамасыз ету керек.

Құрғақ ыстықпен стерилизациялау

97. Құрғақ ыстықпен стерилизациялауда камераның ішінде ауа айналымы және оның ішіне стерильді емес ауа кіруін болдырмау үшін артық қысымды ұстап тұру қарастырылған. Ішке енетін кез келген ауа тиімділігі жоғары фильтрден (HEPA-фильтр) өтеді. Егер стерилизация пирогендерді жоюды қарастырса, онда эндотоксиндерді әдейі пайдаланумен сынақ жүргізіледі, ол валидация бөлігі ретінде.

Радиациялық стерилизациялау

98. Радиациялық стерилизацияны термосезімтал материалдар мен өнімдерді стерилизациялау үшін пайдаланады. Көптеген дәрілік заттар және кейбір қаптамалық материалдар иондаушы сәулеленуге сезімтал, тиісінше бұл әдіске өнімге зиянды әсері жоқтығы экспериментті түрде расталғанда ғана жол беріледі. Әдетте ультра күлгін сәулелермен сәулелеу стерилизациялаудың қолдануға лайықты әдісі болып табылмайды.

99. Стерилизация үдерісі кезінде иондаушы сәулеленудің жұтатын дозасын өлшеу жүргізіледі. Бұл үшін дозиметр пайдаланылады, оның көрсеткіші сәулелену дозасының пайдаланатын қуатына тәуелді емес, бірақ өнімнің өзі сіңірген сәулелену дозасының мөлшерлік тіркелуін қамтамасыз етеді. Дозиметрлерді жүктеу ортасына жеткілікті мөлшерде салады және сәулеленуге ұшырайтын орынның барлығында дозиметр барлығына кепілдік болуы үшін бір бірінен жеткілікті түрде жақын қашықтықта болады. Пластмасса

дозиметрлерді олардың калибрлерінің жарамдылық мерзімі шегінде ғана қолданады. Дозиметр көрсетілімін сәулеленуден кейін қысқа уақыт ішінде түсіріп алу керек.

100. Қосымша бақылау құралы ретінде биологиялық индикаторлар пайдаланылуы мүмкін.

101. Валидация рәсімі стерилизациланатын өнімнің төселуінің әртүрлі тығыздығының әсері ескерілуіне кепілдік береді.

102. Материалдармен жұмыс рәсімі сәулеленген және сәулеленбеген материалдарды шатастыруды болдырмайды. Әрбір қаптамаға сәулеленген немесе сәулеленбеген қаптаманы айыру үшін сәулеленуге сезімтал түсті индикатор жағылады.

103. Сәулеленудің жұтылған жиынтық дозасы стерилизация үдерісіне жіберілген уақыт бойына жиналады.

Этилен оксидімен стерилизациялау

104. Бұл әдіс басқа тәсілді пайдалану мүмкін болмағанда ғана пайдаланылады. Үдерістің валидация уақытында өнімге зақымдаушы әсері жоқтығы дәлелденді, ал дегазацияға арналған жағдай мен уақыт қалдық газ мөлшері және өнімдер реакциясы материал мен өнімнің берілген түрі үшін белгіленген рұқсат етілетін шекте болады.

105. Газ бен микроорганизмдер арасындағы тікелей жанасудың елеулі мәні бар. Микроорганизмдердің материалға қосылуынан сақтанудың шаралары қолданылады (мысалы, кристаллдар немесе кептірілген ақуыз). Қаптама материалдарының түрі мен мөлшері үдеріске елеулі әсер етуі мүмкін.

106. Газбен өңдеу алдында материалдардың ылғалдылығы мен температурасының үдеріс талабына сәйкестігі қамтамасыз етіледі. Бұған талап етілетін уақыт мүмкіндігінше өте аз.

107. Стерилизацияның әрбір циклы тиісті биологиялық индикаторлар көмегімен бақыланады, олардың қажетті мөлшері жүктеудің барлығына тегіс таратылып, бөлінеді. Бұл арада

алынған ақпарат дайын өнімнің сериясына (серияға дерекнама) қатысты жазбаның бөлігін құрайды.

108. Стерилизацияның әрбір циклына арналған жазбаларда циклдың толық аяқталу уақыты, үдеріс кезіндегі камерадағы қысым, температура және ылғалдылығы, сондай-ақ газдың концентрациясы және пайдаланылған газдың жалпы мөлшері көрсетіліп, ресімделеді. Қысым және температураны диаграммадағы барлық цикл бойына тіркейді. Бұл жазбалар дайын өнімнің сериясына (серияға дерекнама) қатысты жазбаның бөлігін құрайды.

109. Стерилизациядан кейін құрамындағы қалдық газдың және реакция өнімінің белгіленген шекке дейін азаюын қамтамасыз ету үшін жүктеуді вентиляция жағдайында бақылаумен сақтайды. Бұл үдеріс валидацияны өткереді.

Түпкілікті қаптамада стерилизацияланбаған дәрілік заттардың фильтрациясы

110. Егер өнімге түпкілікті қаптамада стерилизация жүргізу мүмкін болса, стерилизациялаушы фильтрация жүргізу стерилизацияның жеткілікті шарты болып табылмайды. Дұрысы бумен стерилизациялау әдісі болып табылады. Егер өнімге түпкілікті қаптамада стерилизация жүргізу мүмкін болмаса,онда ерітінділер немесе сұйықтықтар тесігінің өлшемі номинальді 0,22 мкм (немесе одан аз) стерильні фильтр арқылы немесе алдын ала стерилизацияланған контейнерде (қаптамалар) микроорганизмдерді іркуге қабілетті осыған ұқсас фильтр арқылы сүзіледі. Бұндай фильтрлер бактериялардың және базданған зеңдердің көбін жояды, бірақ вирустардың немесе микоплазмалардың барлығын ірке алмайды. Сондықтан фильтрация үдерісіне қосымша белгілі дәрежеде термиялық өңдеу мүмкіндігі қарастырылады.

111. Стерилизацияның басқа үдерістерімен салыстырғанда стерилизациялаушы фильтрацияда потенциалды қосымша қауіп болуына

байланысты тікелей буып-түюдің алдында микроорганизмдерді іркетін қосымша стерилизациялаушы фильтр арқылы қайта фильтрация жасау ұсынылады. Соңғы стерилизациялаушы фильтрацияны мүмкіндігінше буып-түю орнына жақын орында жүзеге асыру керек.

112. Фильтрді талшықтарды өте аз бөлумен пайдалану керек.

113. Стерилизациялаушы фильтрді пайдаланар алдында және оны пайдаланудан кейін дереу оның тұтастығын "көпіршік нүктесі", диффузиялық ағын немесе қысым астында сынақ әдісімен тексеру керек. Валидацияда ерітіндінің берілген көлемін фильтрациялау үшін қажетті уақытты және фильтрдегі қысымның деңгей айырмасын анықтайды; ағымдағы өндіріс кезіндегі осы параметрлерден кез келген елеулі ауытқуды тіркеу және зерттеу керек. Бұл тексерулердің нәтижелері өнімнің сериясына (серияға дерекнама) қатысты жазбаның құрамына кіреді. Пайдаланғаннан кейін дереу қатер шегіндегі газдың және ауа фильтрінің тұтастығын растайды. Басқа фильтрлердің тұтастығын тиісті уақыт аралығы арқылы растайды.

114. Бір ғана фильтрді, оны ұзақ пайдалану мүмкіндігі валидациямен расталған жағдайды қоспағанда, бір жұмыс күнінен артық уақыт пайдалануға жол берілмейді.

115. Фильтр оның ингредиенттерін іркуде немесе оған қандай да бір заттар бөле отырып,өнімге әсер етпейді

Стерильді өнім өндірісі процесінің аяқталуы

116. Ішінара тығындалған құтылар лиофильді кептіру аяқталғанннан кейін оларды тығынмен толық тұмшалағанға дейін А класының зонасында болады.

117. Контейнерлер (біріншілік қаптамалар) валидацияны өткен тиісінше тәсілдермен тұмшаланады. Мысалы, шыны немесе пластмасса ампулаларды дәнекерлеу әдісін пайдаланғанда барлық өнім тұтастығын 100%-дық бақылауға жатады. Басқа жағдайларда өнім

тұтастығын бақылау белгіленген әдістермен жүргізілуі тиіс.

118. Асептикалық жағдайларда толтырылған құтыларды тұмшалау жүйесі құтының тұмшаланған тығынында алюминий қалпақша (қақпақ) қаусырылып (қысып тегістеп) жабылғанша толық тұтас болып табылмайды. Осыған байланысты тығынмен тығындалғаннан кейін қалпақшаны қаусыруды мүмкін болғанша тезірек жасау керек.

119. Қалпақшаны қаусыруда механикалық бөлшектердің көп мөлшері бөлінуі мүмкіндігінен қаусыруға арналған жабдықты бөлек қою керек және оны ауа сору жүйесімен жабдықтау керек.

120. Құтылардағы қалпақшаны қаусыру стерилизацияланған қалпақшаларды пайдаланумен, асептикалық үдерістің бөлігі ретінде немесе асептикалық зонадан тыс таза жұмыс орны жағдайында жүргізіледі. Соңғы жағдайларда құтылар асептикалық зонадан шығарылғанша А класының зонасымен қорғалады және одан әрі қарай тығынмен тығындалған құтылар оларға қалпақшалар қаусырылғанша А класының таза ауасы берілу жолымен қорғалады.

121. Тығыны жоқ немесе тығыны жылжыған құтыларды қалпақша қаусырылғанға дейін алып тастайды. Егер қалпақша қаусырылуында адам араласуы керек болса, құтылармен тікелей байланысты болдырмауға және микробтық контаминацияны минимальді етуге арналған тиісті технологияны пайдаланады.

122. Жұмыс зонасына енуді шектейтін, талап етілетін жағдайларды қамтамасыз етуші және адамның қаусыру операциясына тікелей енуін минимумге жеткізуші қорғаныштың тиімді заты бөгеттер немесе оқшаулағыштар болуы мүмкін.

123. Вакуумда герметизацияланған біріншілік қаптамалар (вакуумдық қаптамалар), алдын ала анықталған уақыт аралығынан кейін вакуум сақталуына тексеріледі.

124. Парентеральді енгізуге арналған

өнімі бар біріншілік қаптамаларды бөгде қоспалары болуына немесе сапа бойынша басқа да сәйкессіздіктеріне жеке-дара (дана бойынша) тексереді. Көзбен көріп бақылауды жарықтандырудың белгіленген деңгейінде және жұмыс алаңы аясында жүргізу керек. Көзбен көріп бақылауды орындайтын операторлардың көз көруін ұдайы тексеру керек (егер операторлар көзілдірік пайдаланса, онда көруін тексеру көзілдірік киюмен жүргізіледі). Өнімді көзбен көріп бақылау барысында операторлар жұмысында үзілістерді жеткілікті түрде жиі ұйымдастыру ұсынылады. Бақылаудың басқа әдістерін пайдаланғанда бақылау үдерісін валидациялау керек, жабдықтың жай-күйін мерзім сайын тексереді. Көзбен көріп бақылау нәтижесі құжатпен ресімделеді.

Сапаны бақылау

125. Дайын өнімдердің стерильділігіне сынақ жүргізуді стерильділігіне кепілдік беретін бақылау шараларының сериясындағы аяқтаушы кезең ретінде қарастыру керек. Стерильділігіне сынақ әдістемесі әрбір өнім үшін валидациялануы тиіс.

126. Параметрлері бойынша стерильді өнімді шығаруға рұқсат алынған жағдайда валидацияға және барлық технологиялық үдерістің бақылауына ерекше назар аударылады.

127. Стерильділігіне сынақ жүргізу үшін іріктеп алынған өнім үлгілерін сұрыптау барлық серия үшін репрезентативті болып табылады және оған серияның контаминацияның көбірек қаупі болжанатын бөлігінен іріктелген үлгілер міндетті түрде қосылады, мысалы:

1) асептикалық жағдайларда толтырылған өнімдер үшін толтыру серия өндірісінің басында және аяғында жүрген үлгілерде контейнерлер болуы тиіс (біріншілік қаптама), сондай-ақ кез келген елеулі араласулардан кейін;

2) түпкілікті қаптамасында термиялық стерилизация өткен өнімдер үшін

жүктеудің потенциалды ең суық бөлігінен сынама таңдауға назар аударылады.

Тиісті өндірістік практика стандартына (GMP)
2-қосымша

Медицинада қолдануға арналған биологиялық (оның ішінде иммунобиологиялық) белсенді фармацевтикалық субстанциялардың және дәрілік препараттардың өндірісі

Қолданылу саласы

Медицинада қолдануға арналған биологиялық (оның ішінде иммунобиологиялық) белсенді фармацевтикалық субстанциялардың және биологиялық дәрілік препараттардың өндірісінің технологиясы (әрі қарай- " биологиялық белсенді фармацевтикалық субстанциялар және дәрілік препараттар") тиісті реттегіш бақылауды анықтайтын қатер шегіндегі фактор болып табылады. Сондықтан белсенді фармацевтикалық субстанциялар және дәрілік препараттар елеулі дәрежеде олардың өндірісінің технологиясына қарай биологиялық болып анықталады.

Берілген қосымша екі негізгі бөлікке бөлінген:

1) А бөлігі құрамында екпе өсіріндісін және жасушалар банкін бақылаудан бастап және қорытындылаушы операциялармен және сынақ жүргізумен аяқталатын, биологиялық белсенді фармацевтикалық субстанциялардың және дәрілік препараттардың өндірісінің қосымша Стандарты бар.

2) В бөлігі құрамында биологиялық белсенді фармацевтикалық субстанциялардың және дәрілік препараттардың жеке түрлері үшін қосымша нұсқау бар.

Бұл қосымшада осы Стандарттың 1 және 2 тарауларын толықтыратын нұсқаулар бар. Бұл Қосымшаның қолдану саласының екі аспектісі бар, ол осы қосымшаның 1 кестесінде берілген

1) өндіріс сатылары: биологиялық белсенді фармацевтикалық субстанциялар стерильді болған сәтке дейін олар үшін негізгі құжат осы Қағиданың 2 Бөлімі болып табылады. Биологиялық дәрілік препараттар өндірісінің кейінгі сатыларына арналған Қағида осы Қағиданың 1 бөлігінде;

2) өнімнің түрі: осы Қосымша биологиялық дәрілік препараттар спектрінің барлығы үшін нұсқаушы құжат болып табылады.

Антибиотиктер биологиялық дәрілік препараттарға жатпайды, алайда бұл қосымшаның талаптары олардың өндірісінің биологиялық сатыларында пайдаланылады. Плазмадан немесе фракцияланған донор қанынан алынған дәрілік препараттарға арналған нұсқау осы Стандарттың 9 қосымшасында, ал трансгендік емес өсімдік текті препараттар үшін осы Қағиданың 11 қосымшасында сипатталған.

Бастапқы шикізатқа қатысты белгілі бір жағдайларда басқа заңнама қолданылады:

1) өнімді өнеркәсіптік өндіру үшін пайдаланылатын тіндер мен жасушалар үшін – тиісті заңнама. Мұндай тіндер мен жасушалар осы Стандарттың талаптары және дәрілік заттарға қойылатын басқа да талаптар қолданылатын биологиялық дәрілік препараттардың кейбір түрлеріне арналған биологиялық белсенді фармацевтикалық субстанцияларға айналады;

2) қан немесе қан компоненттері бастапқы шикізат ретінде пайдаланылатын жоғары технологиялы дәрілік заттарға қатысты – донорларды таңдауға, адамның қаны мен оның компоненттерін алған кезде сапасы мен қауіпсіздігіне, тестілеуге, өңдеуге, сақтауға және тасымалдауға қойылатын талаптарды белгілейтін тиісті заңнама;

3) генетикалық модификацияланған организмдерді өндіру және бақылау заңнама талаптарына сәйкес келеді. Генетикалық модификацияланған организмдермен қандай да бір жұмыс жүзеге асырылатын нысандарда тиісті оқшаулау және басқа да қорғау шаралары қамтамасыз етіледі және сақталады. Тиісті биологиялық қауіпсіздік деңгейін белгілеу және сақтау үшін егер бұл заңнамада көзделсе, уәкілетті органнан тиісті рұқсаттама алынады, бұл ретте осы Стандарттың талаптары сақталады.

1 кесте. 2 Қосымшаны қолдану саласы аясында өндірістік қызмет бойынша иллюстрациялы нұсқау.

Материал-дардың түрлері және шығу көздері	Өнімдер мысалы	Осы Қағиданың өндіріс сатыларына қолданылуы (сұр түспен анықталып бөлінген)			
1. Жануар немесе өсімдік текті: трансген-дік емес	Гепарин, инсулин, фермент-тер, ақуыздар, аллерген-дердің сығындылары, жоғары технологиялық дәрілік заттар (ATMP), иммундық сарысулар	Өсімдіктерді,, органдарды, тіндерді немесе сұйықтық-тарды жинау (1)	Ұсақтау, араластыру және /немесе біріншілік өңдеу	Оқшаулау және тазалау	Да-йын-дау, тол-тыру
2.Вирустар немесе бактерия-лар/фер - ментация/ жасуша өсіріндісі	Вирустық немесе бактериялық вакцина-лар, ферменттер, ақуыздар	Басты және жұмысшы жасуша банктерін (2), басты және жұмысшы вирустық екпе материал-дарын жасау және демеу	Жасуша өсіріндісі және/ немесе фермен-тация	Қажет болғанда белсенді-лігін жою, оқшаулау және тазалау	ДДа-йын-дау, тол-тыру
3.Биотехнология /фермента-ция/ жасу-ша өсіріндісі	Рекомбинант-ты өнімдер, монокло-нальдік антидене, аллерген-дер, вакцина-лар, гендік терапияның дәрілік препарат-тары (вирустық және вирустық емес векторлар, плазмид-тер)	Басты және жұмысшы жасуша банктерін (2), басты және жұмысшы екпе өсіріндісін жасау және демеу	Жасуша өсіріндісі және/ немесе фермен-тация	Оқшау-лау, тазалау, модифи-кациялау	ДДа-йын-дау, тол-тыру
4.Жануар текті: трансген-дік	Рекомбинант-ты ақуыздар, жоғары технологиялық дәрілік заттар (ATMP)	Басты және жұмысшы трансгендік банк	Ұсақтау, араластыру және / немесебіріншілік өңдеу	Оқшаулау, тазалау және модифи-кациялау	ДДа-йын-дау, тол-тыру
5.Өсімдік текті: трансген-дік	Рекомбинант-ты ақуыздар, вакцина-лар, аллергендер	Басты және жұмысшы трансгендік банк	Өсімдіктерді өсіру, жинау (3)	Бастапқы, экстракция, оқшаулау, тазалау, модифи-кациялау	ДДа-йын-дау, тол-тыру
6. Адам текті	Несептен, гормоннан алынған ферменттер	Сұйықтық жинау (4)	Араластыру және / немесебіріншілік өңдеу	Оқшаулау және тазалау	Дайын-дау, тол-тыру
			Векторлар өндірісі5, жасуша тазалау	Жасушалар-дың организмнен тыс генетикалық	

	Гендік терапияның дәрілік препараттары: генетикалық модификация-ланған жасушалар	Бастапқы тіндердің/ жасушалар-дың донациясы, жеткізілуі және сынағы6	және өңдеу Өндірістік векторлар-ды (5) және жасушалар-ды тазалау және өңдеу	модифика-циясы, басты және жұмысшы жасуша банктерін немесе жасушалық қорын жасау	Дайын-дау, тол-тыру
7. Адам және/ неме-се жануар текті	Соматикалық жасушалармен емнің дәрілік препараттары	Бастапқы тіндердің/ жасушалардың донация-сы, жеткізілуі және сынағы6	Бастапқы тіндердің/ жасушалар-дың донациясы, жеткізілуі және сынағы6	Жасуша-ларды оқшау-лау, өсіріндіні тазалау, жасушалық емес компонент-термен қосылу	Дайын-дау, тол-тыру
	Тіндік инженерияның дәрілік препараттары	Бастапқы тіндердің/ жасушалар-дың донациясы, жеткізілуі және сынағы6	Біріншіілк өңдеу, оқшаулау және тазалау, басты және жұмысшы жасуша банктерін, бастапқы жасушалар қорын жасау	Жасушалар-ды оқшаулау, өсіріндіні тазалау, жасушалық емес компонент-термен қосылу	Дайын-дау, тол-тыру

Терминдерге түсінік беру: 2 Қағидаға сөздікті қараңыз.

(1) Осы Қағиданың қағидаттары қолданылатын шекке арналған B1 тарауын қараңыз

(2) Осы Қағиданың қағидаттары қолданылатын салаға арналған "Екпе өсіріндісі жүйесі және жасушалар банкі" тарауын қараңыз

(3) Дала жағдайларында жүзеге асырылатын өсіруге, жинап-тазалауға және біріншілік өңдеуге арналған, өсімдік текті бастапқы шикізатты тиісті өсіру және жинау Стандарты бойынша Нұсқау қолданылуы мүмкін

(4) Осы Қағиданың қағидаттары қолданылады, "Қолдану саласы" тарауындағы түсініктеме мәтінін қараңыз. Бұл вирустық вектор болғанда, негізгі бақылау вирустар өндірісіндегі сияқты болып табылады (2 кестенің жолы)

6Адам тіндері мен жасушалары заң талаптарына сәйкес болуы тиіс

Қағидат

Биологиялық активті фармацевтикалық субстанцияларды және дәрілік препараттарды өндірудің өнім сипатымен және өндіріс технологиясымен анықталатын өзіне тән ерекшелігі бар. Биологиялық дәрілік препараттарды өндірудің, бақылаудың және қолданудың өзіне тән ерекшелігі аса сақтық шараларын қажет етеді.

Жоғары сенімділік дәрежесін көрсетуге қабілетті химиялық және физикалық әдістерді пайдаланып өндірілетін әдеттегі дәрілік заттардан айырмашылығы – ол биологиялық активті фармацевтикалық субстанцияларды және дәрілік препараттарды өндіру жасушалар өсіріндісі немесе тірі организмдерден материалдарды экстрагирлеу сияқты биологиялық үдерістерді қамтиды. Биологиялық үдерістер өзіне тән өзгергіштігін көрсетуі мүмкін, бұл табиғаты әртүрлі жағымсыз өнімдердің айтарлықтай ауқымдылығына

әкеледі. Сапаға төнген қауіптерді басқару қағидаттары материалдардың осы класы үшін аса маңызды және контаминация мен айқаспалы контаминация ықтималдылығының құбылмалылығын барынша төмендету және азайту үшін өндірістің барлық сатыларында бақылау әдістерін жасағанда сақталады.

Материалдар, қоректік орталар және арнаулы микроорганизмдерді, жасушалар өсіріндісін, вирустарды өсіру жағдайлары контаминацияланатын агенттердің өсуіне мүмкіндік береді. Көптеген дәрілік препараттардың кең ауқымды тазалау әдістеріне, әсіресе бөгде вирустық контаминанттарды жоюға және активтілігін жоюға арналған әдістерге тұрақтылығы шектеулі. Осындай контаминацияның мүмкін болуын барынша ең төменге жеткізу үшін негізгі назарды технологиялық үдерісті жоспарлауға, құрал-жабдықтар құрылымына, бөлмелерге, жабдықтау жүйесіне, буферлер мен реагенттерді дайындау мен қосу шарттарына, сынамаларды таңдауға және қызметкерлерді үйретуге аударған жөн.

Өнімдерді саралау (атап айтқанда фармакопеялық статьяларда, жалпы фармакопеялық статьяларда, тіркеу дерекнамаларын саралау) заттар мен материалдардың белгілі бір биожіктеме деңгейі болуы тиіс пе, жоқ па немесе олар стерильді болып табыла ма, жоқ па (егер солай болса, онда қандай дәрежеге дейін және қандай сатыға дейін болады), соны анықтайды. Өндіріс тіркеу құжаттарының жиынтығында немесе клиникалық зерттеу хаттамасында баяндалған басқа талаптарға (мысалы, сеппе өсірінді мен жасушалар қоры арасындағы генерациялар (екі есе арттыру, пассаждар) саны) сәйкес келеді.

Стерильдеуге келмейтін (мысалы, сүзу арқылы) биологиялық материалдарды өндіру үдерісі, контаминанттардың еніп кету қаупін барынша азайту үшін, асептикалық жағдайларда жүргізіледі. Белгілі бір өндірістік әдістерді регламентациялау үшін, мысалы, вирустарды жою немесе активтілігін жою үшін тиісті рәсімдер басшылыққа алынады. Өндірістік ортаның жағдайын тиісінше бақылау мен мониторингілеуді қолдану, және бұл мүмкін болатын жинау жүйесі және жабық жүйелерді пайдаланумен бірге "орнында" стерилизациялау кездейсоқ контаминация мен айқаспалы контаминация қаупін едәуір азайтады.

Бақылау физикалық-химиялық әдістерге қарағанда, ауытқушылық дәрежесінің өте жоғарылығымен сипатталатын биологиялық аналитикалық әдістерді қамтиды. Биологиялық активті фармацевтикалық субстанцияларды және дәрілік препараттарды өндіруде сенімді өндірістік үдеріс және өндіріс үдерісіндегі бақылау негізгі рөлді атқарады.

Құрамына донор тіндері немесе жасушалар кіретін биологиялық дәрілік препараттар, мысал ретінде, белгілі бір жоғары технологиялы дәрілік заттар (ATMP) емдеу барысында қадағалануы және жағымсыз реакциялары мен клиникалық жағдайлары жөніндегі реттеуші мекемелерге хабарлап отыру бөліміндегі, сондай-ақ донорлық тіндерді және жасушаларды идентификациялау, өңдеу, қорғау, сақтау және тасымалдау жөніндегі техникалық талаптар бөліміндегі талаптарға сәйкес келеді. Материалдарды алу және сынақ жүргізу стандарттар мен техникалық талаптары белгіленген сапа жүйесімен сәйкес жүргізіледі.

Биологиялық активті фармацевтикалық субстанциялар және дәрілік препараттар жануарлардың кеуекті энцефалопатиясы қоздырғыштарының және латентті вирустардың медициналық қолдануға арналған дәрілік препараттар арқылы жұғу қаупін азайтуға қатысты талаптарға сәйкес келеді.

А бөлім. Жалпы нұсқаулық

Қызметкер

1. Биологиялық активті фармацевтикалық субстанциялар мен дәрілік препараттарды өндіру және бақылау аймақтарында жұмыс жасайтын қызметкер (соның ішінде тазалаумен, қызмет жасаумен немесе сапасын бақылаумен айналысатын қызметкер) өзінің міндеттеріне және, өнімді, қызметкерді және қоршаған ортаны қорғау үшін ерекше сақтық шараларын қоса, өндірілетін өнімнің ерекшеліктеріне сәйкес үйретілуі және мезгіл-мезгіл қайтадан үйретілуден өтуі тиіс.

2. Өнімнің қауіпсіздігін қамтамасыз ету үшін қызметкердің денсаулығына көңіл бөлінуі тиіс. Өндірістен, техникалық қызмет көрсетуден, сынақ жүргізуден және жануарларды күтуден (соның ішінде бақылаудан) қолы бос емес қызметкерлер, қажет болса, тиісті спецификалық вакциналармен вакцинацияланады, сондай-ақ ұдайы медициналық тексерілуден өтуі керек.

3. Қызметкердің өнімнің сапасына жағымсыз ықпалын тигізетін кез келген ауруы мұндай қызметкердің өндіріс аймағында жұмыс жасауына кедергі жасайды, ал тиісті жазбалар сақталады. БЦЖ вакциналары мен туберкулин дәрілік препараттарын өндірумен тек иммундық жағдайын тексертуден немесе кеуде қуысын рентгенологиялық тексертуден жүйелі түрде өтіп отыратын қызметкерлер ғана айналысады. Қызметкерлер өзіне төнген қауіпті ескере отырып, медициналық тексерілуден өтеді; медициналық тексерілу қауіпті организмдермен жұмыс жасайтын қызметкер үшін қажет.

4. Айқаспалы контаминация ықтималдылығын барынша азайту мақсатында сапаға төнген қауіпті басқару қағидаттарының негізінде қызметкердің (соның ішінде сапаны бақылау қызметінің қызметкерлері, қызмет көрсету және жинап тазалау жөніндегі мамандар) жүрісін шектеуді бақылау қажет. Қызметкерлердің тірі организмдермен, генетикалық тұрғыдан модификацияланған организмдермен, уыттармен немесе жануарлармен байланысуы мүмкін аймақтардан басқа өнімдермен, активтілігі жойылған өнімдермен немесе басқа организмдермен жұмыс жүргізілетін аймақтарға өтуіне жол берілмейді. Егер осындай өтулерге жол бермеу мүмкін болмаса, сапаға төнген қауіптерді басқару қағидаттарына сәйкес контаминацияны бақылау шаралары қолданылады.

Бөлмелер және құрал-жабдықтар

5. Өндірістік бөлмелерде бөлшектермен және микроорганизмдермен контаминацияға қатысты өндірістік ортаны бақылау дәрежесі активті фармацевтикалық субстанция, аралық және дайын өнімдер және технологиялық үдеріс түрлеріне сәйкес келеді. Бастапқы материалдар деңгейін және дайын өнім үшін қауіп дәрежесін ескеру қажет. Өндірістік ортаны мониторингілеу бағдарламасына, егер мұнда сапаға төнген қауіпті басқару барысы көрсетілсе, спецификалық микроорганизмдердің (мысалы, организм-иесінің, ашытқылық, зеңдік, анаэробтық микроорганизмдерді және т.б.) бар-жоқтығын анықтауға арналған әдістер қосымша енгізілуі тиіс.

6. Өндірістік және қоймалық бөлмелер тазалық дәрежелерінің талаптарын ескеріп жобаланған, ал үдерістер өнімдердің бөгде заттармен контаминациясына жол берілмейтіндей жоспарланған. Контаминация ферментация және жасушалық өсірінділерді өсіру сияқты өндірістік үдерістер кезінде көрініс беруі мүмкін болса да, контаминацияға жол бермеу оны байқау мен жоюға қарағанда көбірек тиімді болып табылады. Қамтамасыз ету жүйелерін бақылау мен өндірістік ортаны бақылауды қоса, бақылама өлшеулер ашық үдерістер өтіп жатқан жерлерде және, тиісінше, өнімдер өндірістік ортаның тікелей әсеріне ұшырайтын жерлерде (мысалы, қосымша заттарды, дәрілерді, буферлерді, газдарды қосу кезінде, жоғары технологиялы дәрілік заттарды (ATMP) өндіру кезінде жұмыс жасағанда) сапаға төнген қауіптерді басқару қағидаттарына сәйкес жүргізіледі.

7. Өндірістік бөлмелер жағдайына төзімді тірі жасушалармен жұмыс жасау өндіріске арналған арнайы бөлмелерде жүзеге асырылады. Егер өндірісте патогенді микроорганизмдер (мысалы, патогенділігі 1 және 2 топтағы) қолданылатын болса, онда мұны тек осыған арналған арнайы өндірістік бөлмелерде пайдалану қажет.

8. Егер төменде берілген немесе баламалы факторлар және шаралар (қарастырылған өнім түрлеріне сәйкес) айқаспалы контаминацияға жол бермеуге бағытталған тиімді стратегия бөлігі болып табылса, бірнеше дәрілік препараттарды өндіру үшін бір бөлмені пайдалануға рұқсат етіледі:

1) жұмыс жасау жүзеге асырылатын сол бөлмелердегі барлық жасушалардың, организмдердің және кез келген бөгде агенттердің негізгі сипаттамаларын (мысалы, патогенділігін, табылу мүмкіндігін, тұрақтылығын , активтілігінің жойылуына сезімталдығын) білу;

2) әртүрлі бастапқы шикізаттардан алынатын көптеген кіші сериялардан өнімдерді (мысалы, жасушалық технологиялар негізіндегі дәрілік препараттар) өндіргенде бақылау стратегиясын жетілдіру сатысында өнімнің толық жоғалу қаупін төмендету мақсатында донорлардың денсаулық жағдайы сияқты факторлар ескеріледі;

3) тірі организмдердің және споралардың аралас бөлмелерге немесе құрал-жабдықтарға тап болуына айқаспалы контаминацияның потенциальді жолдарын анықтау және бір реттік компоненттерді және тиісті инженерлік шараларды (мысалы, жабық жүйелерді) пайдалану арқылы жол бермеу;

4) кейінгі басқа өнімдерді өндірер алдында микроорганизмдерді және спораларды жою жөніндегі бақылау шараларының бар болуы. Микроорганизмдерден және споралардан тазару және деконтаминациялау шаралары (соның ішінде жылыту, желдету және ауаны кондиционерлеу (HVAC) жүйелері) валидацияланады;

5) егер микроорганизмдер өндіріс ортасының жағдайларына төзімді болса және қарауында тиісті әдістер бар болса, алынатын микроорганизм үшін ерекше өндірістік ортаны бақылауды аралас аймақтарда өндіру кезінде және тазалау мен деконтаминацияны аяқтағаннан кейін жүргізген жөн. Тірі және (немесе) спора түзетін микроорганизмдермен жұмыс жүргізілетін аймақтарда белгілі бір бақылайтын-өлшейтін (мысалы, ауадағы бөлшектерді анықтауға арналған) құрал-жабдықтарды пайдаланумен байланысты қауіптерге көңіл бөлінеді;

6) өнім, құрал-жабдық, қосымша құралдар (мысалы, калибровкаға және валидацияға арналған) және бір реттік материалдар белгіленген аймақтар шегінде орналастырылады және осы аймақтардан басқа аймақтардың, өндірістің әртүрлі сатыларындағы басқа өнімдердің контаминациясына жол бермейтіндей

жойылады (мысалы, активтілігін жойған өнімдердің немесе анатоксиндердің активтілігін жоймаған өнімдермен контаминациясына жол бермеген жөн);

7) өндірістің (кампанияның) бір типті циклдерін жүргізу қағидатының негізінде өндіру;

9. Мәрелік өңдеуге арналған (мысалы, дайындауға, толтыруға, қаптауға арналған) мамандандырылған бөлменің болу қажеттілігі жоғарыда аталған факторларға, сондай-ақ биологиялық дәрілік препараттың ерекшелігіне және, сол бөлмеде өндірілетін биологиялық емес кез келген өнімнің сипаттамасына қатысты қосымша факторларға байланысты болады. Соңғы сатыларда заттарды қосудың, араластыру жылдамдығының, уақыт пен температураны бақылаудың, жарықтың әсер етуінің ең ақырғы уақытының және және герметизацияның (оқшаулау) белгілі бір реттілігін, сондай-ақ төгілген/шашылған жағдайда тазарту рәсімдерін бақылаудың басқа да шаралары қажет болуы мүмкін.

10. Өндірістік ортаның және қызметкердің қауіпсіздігін қамтамасыз ету үшін қажетті шаралар және рәсімдер өнімнің сапасын қамтамасыз ету үшін қажетті шараларға және рәсімдерге қайшы келмейді.

11. Ауамен қамтамасыз ету жүйесі жобаланған, құрылымдалған және әртүрлі өндірістік аймақтар арасында айқаспалы контаминация қаупіне жол бермейтіндей қызмет көрсетіледі. Белгілі бір аймақтарда ауамен қамтамасыз етудің жеке жүйелеріне қажеттілік туындауы мүмкін. Қайта айналымсыз желдету жүйелерін пайдалануға қатысты шешім сапаға төнген қауіптерді басқару қағидаттарының негізінде қабылданады.

12. Стерильді өнімдермен жұмысты қысымы шамадан артық аймақтарда жүргізеді, бірақ ерекше аймақтардағы патогенді микроорганизмдер орныққан нүктелерде контаминанттардың осы аймақтан тыс жерлерге таралуына жол бермеу үшін қысымның теріс айырмасын тудырған жөн. Егер асептикалық жағдайларда аса қауіпті материалдармен (мысалы, патогенді микроорганизмдермен) жұмыс жасау үшін қысымы төмен немесе қауіпсіз бокстар пайдаланылатын болса, олар қысымы артық, тазалық дәрежесі сай келетін аймақтармен қоршалады. Қысымның осы айырмалары дәл анықталады және апаттық белгі берудің тиісті реттелімдері бар үздіксіз бақылауда болады.

13. Сынамаларды алуға арналған құрал-жабдықтарды қоса, тірі микроорганизмдермен және жасушалармен жұмыс жасау үшін пайдаланылатын құрал-жабдықтар конструкциясы жұмыс жүргізу кезінде контаминацияның болуы мүмкін екендігін жоққа шығармайды.

14. Алғашқы оқшауланудың қамтамасыз ететін конструкция биологиялық агенттердің тікелей жұмыс орнына кему қаупін болдырмайды, бұл белгіленген мерзімдік тестілеу нәтижелерімен айғақталады.

15. Мүмкіндігінше "орнында тазарту" және "орнын бумен өңдеу" ("орнында стерилизациялау") жүйесін қолдану ұсынылады. Ферментаторлардағы желдету конструкциясы оларды бумен стерилизациялау жағын қарастырады.

16. Ауа сүзгілері гидрофобты болып табылады, олардың қызмет ету мерзімі валидация үдерісінде сапаға төнген қауіптерді басқарудың тиісті қағидаттарына сай белгілі мерзім сайын бүтіндігін тексеру жолымен анықталады.

17. Дренажды жүйелердің конструкциясы айқаспалы контаминация қаупінің бар-жоқтығын анықтау үшін ағын суларды тиімді бейтараптандыруға және деконтаминациялау жүргізуге мүмкіндік береді. Өндіріс қалдықтарының биологиялық қауіптілігімен байланысты қауіптерді барынша азайту мақсатында заңдылық талаптарын орындау қамтамасыз етіледі.

18. Биологиялық дәрілік заттардың немесе оларды өндіру үдерістерінің қасиеттері құбылмалы болғандықтан , технологиялық үдеріс барысында қандай да болсын тиісті (ауыспалы) бастапқы шикізатты (мысалы, қоректік ортаны және буферлерді) өлшейді немесе таразылайды. Мұндай жағдайларда өндірістік аймақта тиісті өлшемдер негізінде белгіленген мерзім (мысалы, сериялық өндіріс ұзақтығы немесе кампания ұзақтығы) ішінде бастапқы шикізаттың аздаған қорларын сақтауға рұқсат етіледі.

Жануарлар

19. Биологиялық дәрілік препараттарды өндіру үшін жануарлардың алуан түрлері пайдаланылады. Негіздерінің екі үлкен тобын бөліп алуға болады:

1) топқа, табынға, үйірге біріккен тірі жануарлар. Мысалы, маймылдар (полиомиелитке қарсы вакцина), жылқылар, қойлар және ешкілер (жылан уына және сіреспеге қарсы иммундық сарысулар), мысықтар (аллергендер), тышқандар және аламандар (құтыруға қарсы вакцина), лақтар, ірі мүйізді қара (трансгенді өнімдер);

2) жоғары технологиялы дәрілік заттар (ATMP) өндіру үшін немесе ферменттер, антикоагулянттар және гормондар үшін шикізат ретінде пайдаланылатын, жансыздандырылған жануарлардан (қойлар және шошқалар) алынған жануар текті тіндер мен жасушалар;

Жануарлар сондай-ақ сапаларының спецификацияларға сәйкестігін (пирогенділігін, уыттылығын, зиянсыздығын, спецификалық активтілігін) бақылау үшін де қолданылады.

20. Жануарлардың кеуекті энцефалопатиясына қатысты, басқа да қауіпті агенттер (жануарлар зооноздарының, антропозооноздарының қоздырғыштары) мониторингтің ұдайы қолданыстағы бағдарламасы бойынша бақыланады және тіркеледі. Жануар-донорлар немесе шикізат ретінде пайдаланылатын жануарлар ауырған жағдайларда өндірісте пайдалануға (бастапқы материалдар немесе бастапқы шикізат ретінде), өнім сапасын бақылауға және қауіпсіздігіне сынақ жүргізуге осы жануарлардың жарамдылығына және, ауру жануарлармен бірге болған жануарлардың жарамдылығына тиісті зерттеулер жүргізіледі және тіркеледі. Биологиялық активті фармацевтикалық субстанцияның немесе құрамына кіретін немесе оны өндірген кезде бастапқы материал немесе бастапқы шикізат ретінде пайдаланылған дәрілік препараттардың жарамдылығына қатысты шешім қабылдауға мүмкіндік беретін ретроспективтік талдау рәсімдері бар. Соңғы донациялардың қайсысы аурудың бар екендігіне теріс нәтиже көрсеткенін анықтау үшін, егер қолданатын болса, бұдан бұрын сол жануар-донордан алынған материалдан сақталған үлгілерге (егер мұндайлар бар болса) қайтадан тестілеу жүргізіледі, бұл осы шешімді қабылдау барысына ықпалын тигізеді. Жануарларды бағдарламалардан алып тастау кезеңін анықтағанда жануар-донорларға немесе шикізат ретінде пайдаланылған жануарларға енгізу үшін пайдаланылған емдік агенттерді шығару кезеңі ескеріледі, ол құжатпен рәсімделуі тиіс.

21. Шикізат ретінде пайдаланылатын жануарларда және жануар-донорларда жұқпалы ауруларға жол бермеуге және мониторингілеуге ерекше көңіл бөлінеді. Қабылданатын шараларға негіздерді, бөлмелерді, жайылымдарды бақылау, биологиялық қауіпсіздікті, сынақ жүргізу режимдерін бақылау, қосымша материалдарды және жануарларға арналған жемдерді бақылау қамтылады. Нормативтік актілер талаптарына сай спецификалық патогендері жоқ жануарлар үшін осы тексерулердің ерекше маңызы бар. Басқа жануарлардың (мысалы, табындарда немесе үйірлерде жүрген) бар болуына және денсаулығын мониторингілеуге қойылатын талаптар белгіленеді.

22. Трансгендік жануарларды пайдаланып өндірілген дәрілік препараттар үшін, трансгендік жануарларды даярлауға пайдаланылатын бастапқы жануарларды қадағалау қамтамасыз етіледі.

23. Эксперименталь ді мақсатта пайдаланылатын жануарларды қорғауға қатысты, ішінде жануарлар бар виварийлерге, жануарларды күтуге және карантинге қатысты нормативті актілерге ерекше көңіл бөлінеді. Биологиялық активті фармацевтикалық субстанциялар мен дәрілік препараттарды өндіру және сапасын бақылау үшін пайдаланылатын жануарлар бар виварийлер өндіріс және сапасын бақылау аймағынан бөлек орналастырылады.

24. Жануарлардың алуан түрлері үшін негізгі көрсеткіштер белгіленеді, олар содан кейін бақыланады және тіркеледі. Көрсеткіштер жануарлардың жасын, жынысын, салмағын және денсаулық жағдайын қамтиды.

25. Шатастырып алу қаупіне және ықтимал қауіптілігіне жол бермеу үшін жануарларға, биологиялық агенттерге және жүргізілген сынақтарға қатысты идентификация жүйесі болуы тиіс.

Құжаттама

26. Биологиялық дәрілік препараттарды өндіруге арналған бастапқы шикізат пен материалдар үшін оның негіз көздері, шығу тегі, жеткізілім желісі, өндіру әдісі және қажетті бақылау көлемін, соның ішінде микробиологиялық бақылауды қамтамасыз ету үшін сапасын бақылауға қолданылатын әдістер жөнінде қосымша ақпараттар қажет болуы мүмкін.

27. Өнімдердің кейбір түрлері үшін серияға кіретін материалдарды, атап айтқанда, жоғары технологиялы дәрілік заттар (ATMP) өндірісінде пайдаланылатын соматикалық жасушаларға өзіндік сипаттама қажет болуы мүмкін. Аутологиялық дәрілік препарат жағдайында және дәрілік препарат арнайы іріктелген донордан алынған жағдайда, өнім бір серия ретінде қаралады.

28. Өндіруге адам жасушалары немесе донорлардың тіндері пайдаланылатын дәрілік препараттарды, бастапқы шикізаттар мен материалдардан, соның ішінде жасушалармен және тіндермен жанасқан барлық заттар жөнінде ақпараты барлардан бастап, оны қолданған жерде дәрілік препараттың алынғаны айғақталғанға дейін, толық қадағалау қамтамасыз етіледі. Емделушінің аты-жөнін көрсетпеу және оның денсаулығы жөніндегі ақпараттың құпиялылығы қамтамасыз етіледі. Дәрілік препараттың қадағалануын қамтамасыз ететін тиісті жазбалар дәрілік препараттың жарамдылық мерзімі аяқталған күннен кейін отыз жыл бойы сақталады. Ерекше жағдайларда пайдалану үшін спецификалық дәрілік препараттардың, мысалы, арнайы таңдап алынған донордан алынған жасушалардың қадағалануын қамтамасыз етуге ерекше көңіл бөлінеді. Дәрілік заттарды бастапқы шикізаттар немесе материалдар ретінде қан компоненттерін пайдаланып

жасау заңнама талаптарына сәйкес келеді. Жоғары технологиялы дәрілік заттарды (ATMP) өндіргенде адам жасушаларының, соның ішінде гемопоэздік дің жасушаларының қадағалануы қамтамасыз етіледі. Қажетті мерзім ішінде құжаттардың қадағалануын және сақталуын қамтамасыз ететін шараларға осы қызметтерге қатыстырылған тараптар арасындағы техникалық келісімдер қамтылады.

Өндіріс

29. Биологиялық заттардың және өнімдердің қасиеттерінің ықтимал жоғары өзгергіштігін ескеріп, өнімнің өміршең циклінің әртүрлі сатыларында (мысал, өңдеу үдерісінің сатысында) үдерістің сенімділігін және тұрақтылығын қамтамасыз етіп, осылайша оның түрленгіштігін төмендету және өнімділігін арттыру қажет. Қайта баға беру өнім сапасына шолу жасау барысында жүргізіледі.

30. Өсірінді алу жағдайларында кеңістік және реактивтер моноөсірінділер болып табылатын жасушалардың немесе микроорганизмдердің өсуін қамтамасыз етеді, биожүктемені және онымен байланысты метаболиттермен және эндотоксиндермен ластануларды болдырмауға және барынша азайтуға кепіл үшін сапаны бақылау стратегиясына ерекше көңіл бөлінеді. Әдеттегідей, аз сериялармен өндірілетін жасушалар негізіндегі жоғары технологиялы дәрілік заттар (ATMP) үшін, денсаулық жағдайы әрқалай әртүрлі донорлардан алынған жасушалық дәрілік препараттар арасында болатын айқаспалы контаминация қаупі белгіленген талаптарға және рәсімдерге сай бақыланады.

Бастапқы шикізат пен материалдар

31. Биологиялық бастапқы шикізат пен материалдарды әрі қарай пайдалану үшін, олардың негіз көзін, шығу тегін және жарамдылығын (мысалы, криопротекторлар, қоректендіретін жасушалар, агенттер, қоректік орталар, буферлер, сарысулар, ферменттер, цитокиндер, өсу факторлары) дәл анықтаған жөн. Егер қажетті сынақтарды жүргізу көп уақыт алатын болса, бастапқы затты осы сынақ нәтижелері алынғанға дейін өңдеуді бастауға жол беріледі, бірақ осы бастапқы материалдарды пайдалану үшін сәйкессіздік байқалған жағдайда олардың басқа серияларға ықпалы ескеріледі және қаупіне сапаға төнген қауіптерді басқару қағидаттарына сай баға беріледі. Мұндай жағдайларда дайын өнім сериясын шығаруға рұқсат беру бастапқы шикізатты сынау нәтижелерінің қанағаттанарлық болуына байланысты. Өндірістің тиісті сатыларына қойылатын талаптар негізінде барлық бастапқы материалдарды идентификациялау жүргізіледі.

32. Жеткізілім желісі бойынша өткен кезде бастапқы шикізаттар мен материалдардың контаминация қаупіне баға бергенде жануарлардың кеуекті энцефалопатиясымен байланысты қаупіне ерекше көңіл бөлінеді. Технологиялық жабдықтармен немесе өніммен тікелей жанасқан материалдарға (мысал ретінде, асептикалық үдерісті модельдеу үшін пайдаланылатын қоректік орталар, және өнімдермен жанасуы мүмкін жабысқыш

33. Бастапқы материалдардың сапасын тексеру үшін, сондай-ақ жасушалық негізде өнімді асептикалық өндіру үдерісі үшін қажетті бақылау шаралары аса маңыздылыққа ие, онда мәрелік стерилизация мүмкін емес болып табылады, ал микробтық жағымсыз өнімдерді жою қабілеті шектеулі. Егер тіркеу дерекнамасында немесе клиникалық зерттеулер хаттамасында, мысалы, активті фармацевтикалық субстанцияны алу сатысындағы биожүктеменің рұқсат етілген түрі және деңгейі анықталған болса, онда биожүктеменің белгіленген деңгейін сақтайтын тәсілдерді бақылау қарастырылады.

34. Бастапқы шикізаттар мен материалдарды стерилизациялау қажет болған жағдайда, ол, мүмкіндігінше, термиялық әдіспен жүргізіледі. Қажет болған кезде биологиялық материалдардың активтілігін жою үшін қолданылатын тисті әдістер де (мысалы, радиация және сүзу) пайдаланылуы мүмкін.

35. Басқа да шараларды жүргізу, атап айтқанда, тірі тіндер мен жасушаларды жеткізген кезде болуы мүмкін биожүктемелерді азайту мақсатында антибиотиктерді өндірістің ерте сатыларында пайдалану қажет болуы мүмкін. Мұндай шараларды, мүмкіндігінше, болдырмаған жөн, бірақ қажет болған жағдайда оларды пайдалану тиянақталады және оларды технологиялық үдерісте қолдану тіркеу дерекнамасында немесе клиникалық зерттеу хаттамасында көрсетілген сатыларда тоқтатылады.

36. Биологиялық дәрілік заттар үшін бастапқы материалдар ретінде пайдаланылатын адам тіндері мен жасушалары үшін келесі талаптар ескеріледі:

1) оларды табу, донация және сынақтар жүргізу ұлттық заңнамамен реттелуі тиіс. Бастапқы шикізатты жеткізуші мекеме уәкілетті органдардан заңнамаға сай рұқсат алуы тиіс. Қажетті рұқсаттың болуы жеткізілімді басқару жүйесі шегінде тексерілуі тиіс;

2) мұндай адам жасушаларын және тіндерін басқа елдерден импорттаған жағдайларда сапасы мен қауіпсіздігін бақылаудың тиісті стандарттары сақталады, қадағалау және күрделі жағымсыз реакциялар мен күрделі жағымсыз құбылыстар жөнінде мәлімдеп отыру талаптары белгіленеді;

3) кейбір жағдайларда биологиялық дәрілік заттар үшін бастапқы материалдар ретінде пайдаланылатын жасушалармен және тіндермен жұмыс жасау тіндерді алу/тексеру жөніндегі мекемелерде, мысалы, бастапқы жасушалық қорларды немесе жасушалардың бұдан бұрынғы жасалған негізгі қорының жасушалық желілерін жасау үшін жүргізіледі. Мұндай жағдайларда жұмыстың осы сатысына жауап беретін жауапты адам тағайындалады;

4) тіндерді алу (тексеру) мекемесіндегі жауапты адам дәрілік препаратты өндірушілерге жеткізер алдында тіндер мен жасушаларды пайдалануға рұқсат береді, содан кейін бастапқы материалдарды бақылаудың стандартты шаралары қолданылады. Тіндерді алу (тексеру) жөніндегі мекемелермен жеткізілетін барлық тіндерді (жасушаларды) сынау нәтижелері дәрілік препаратты өндірушіге беріледі. Осы ақпарат материалдарды тиісінше бөлу және сақтау тәсілдерін белгілеу үшін пайдаланылады. Қажет болған жағдайда, тіндерді алу (тексеру) мекемелерінен сынақ нәтижелері алынғанға дейін тіндер мен жасушалар дәрілік препаратты өндірушіге жеткізілуі мүмкін. Бұл тіндер мен жасушалардың айқаспалы контаминациясына жол бермеу үшін тиісті бақылау шаралары бар болған кезде мүмкін болады;

5) адам тіндері мен жасушаларын өндірістік алаңқайға тасымалдау жауапты тараптар арасындағы жазбаша келісімдерге сай жүзеге асырылады. Өндірістік алаңқайларда сақтау мен тасымалдаудың тиісті спецификалық шарттарының құжаттық дәлелдері бар;

6) тіндерді алу (тексеру) мекемелерінен бастап алушыға жеткізілгенге дейін және, жасушалармен және тіндермен жанасқан материалдарды қоса, қадағалану талаптары сақталады;

7) жауапты тараптар (мысалы, өндірушілер, тіндерді алу (тексеру) жөніндегі мекемелер, демеушілер, тіркеу куәлігін ұстаушылар) арасында келісім бар, ол тараптардың әрқайсысының жауапкершілік саласын (жауапты және Уәкілетті тұлғалардың нұсқауын қоса) белгілейді.

37. Гендік терапияға қатысты келесі талаптарды ескеру қажет:

1) вирустық векторларды пайдаланып өндірілген өнімдер үшін бастапқы материалдар вирустық вектор, яғни негізгі вирустық өсірінді материал немесе плазмидтер алынған компоненттер болып табылады, олар қапталатын жасушалардың, және қапталатын жасушалар желілері үшін пайдаланылатын жасушалардың негізгі қорын трансфекциялау үшін пайдаланылады;

2) плазмидтерді, вирустық емес векторларды және генетикалық тұрғыдан модификацияланған микроорганизмдерді пайдаланып өндірілген өнімдер үшін, вирустарды және вирустық векторларды қоспағанда, бастапқы материалдар үшін жасуша-продуценттерді даярлауға пайдаланылатын компоненттер, яғни плазмидтер, бактерия-иесі және рекомбинантты микроорганизмдердің негізгі қоры болып табылады;

3) генетикалық тұрғыдан модификацияланған жасушалар үшін бастапқы материалдар генетикалық тұрғыдан модификацияланған жасушалар алу үшін пайдаланылатын компоненттер, яғни векторларды, сондай-ақ адам немесе жануар жасушаларын өндіруге арналған бастапқы материалдар болып табылады;

4) осы Қағиданың қағидаттары векторды немесе плазмидтерді өндіру үшін пайдаланылатын жасушалар қоры жүйесінен бастап қолданылады, олар гендерді тасымалдау үшін пайдаланылады.

38. Адам және жануарлардың жасушалары қоректендіруші жасушалар ретінде пайдаланылатын өндірістік үдерістерде, заңнама талаптарына сай бақылауды қоса, осы материалдардың негіз көздеріне, сынақтарына, тасымалдануына және сақталуына тиісті бақылау жүргізіледі.

Сеппе өсірінділер және жасушалар қоры жүйесі

39. Көп рет қайта себу салдарынан немесе генерация санының көптігінен қасиеттерінің жағымсыз өзгеруіне жол бермеу үшін, микроорганизмдер өсірінділерінен, жасушалар өсірінділерінен немесе жануарлардың эмбриондарында, тіндерінде және ағзаларында өсіріп алынатын биологиялық активті фармацевтикалық субстанциялар мен дәрілік препараттарды өндіру вирустық сеппе өсірінділердің және (немесе) жасушалар қорының негізгі және жұмыстық жүйесіне негізделеді. Мұндай жүйе жоғары технологиялы дәрілік заттардың (ATMP) барлық типтеріне қолданылмайды.

40. Сеппе өсірінді немесе жасушалар қоры және биологиялық активті фармацевтикалық субстанция мен дәрілік препараттар арасындағы генерациялар (екі есе арттыру, пассаждар) саны тіркеу дерекнамасында немесе клиникалық зерттеу хаттамасындағы спецификациялар талаптарына сәйкес келеді.

41. Негізгі және жұмыстық өсірінділерді қоса, сеппе өсірінділердің және жасушалар қорының жүйесін жасау , өнімнің өміршең циклін басқарудың бөлігі болып табылады және тиісті жағдайларда жүргізіледі. Өндірістік орта сеппе өсірінділер және жасушалар қоры жүйесінің, сондай-ақ олармен жұмыс жасайтын қызметкердің қауіпсіздігін қамтамасыз ету үшін тиісінше бақылауда болады. Сеппе өсірінділерді және жасушалар қорын даярлаған кезде басқа тірі немесе жұқпа жұқтыратын материалдармен (мысалы, вирустармен, жасушалар

желілермен немесе штаммдарымен) бір мезгілде бір аймақта немесе белгілі сол қызметкермен жұмыс жасауға рұқсат етілмейді. Бұдан бұрынғы негізгі сеппе өсірінді немесе жасушалардың негізгі қоры генерациясының сатыларын қадағалауды қамтамасыз етуге мүмкіндік беретін құжаттар жеткілікті, онда нағыз Стандарт қағидаттары ғана қолданылуы мүмкін. Осы құжаттама, егер қолдануға келсе, өңдеу кезінде пайдаланылған және өнімнің (мысалы, биологиялық текті реагенттер) бастапқы негіз көзінен бастап және генді-инженерлік өнім алынғанға дейінгі қауіпсіздігіне ықпалын тигізуі мүмкін.

42. Негізгі және жұмыстық жасушалар қоры және негізгі және жұмыстық сеппе өсірінділер даярланғаннан кейін карантин және пайдалануға рұқсат беру жөніндегі шаралар сақталады. Тиісті квалификация және контаминанттарға қатысты сынақтар жүргізіледі, ақырында олардың әрі қарай жарамдылығы өнімнің кейінгі серияларының сипаттамасының тұрақтылығымен және сапасымен айғақталады. Сеппе өсірінділердің немесе жасушалар қорының тұрақтылығы мен ұдайы өндірілуіне айғақтамалар құжатпен ресімделеді. Жазбалардың мазмұны тенденцияларды (трендтерді) бағалауға мүмкіндік береді.

43. Сеппе өсірінділер және жасушалар қоры жасалады, олардың контаминациялану немесе өзгеру қаупі барынша аз болатындай етіп сақтайды және пайдаланады (мысалы, контейнерлерде сұйық азотта сақтау керек). Әртүрлі сеппе өсірінділерді және жасушалар қорын бір аймақта немесе бірдей жабдықтарды пайдаланып сақтаған жағдайда шатастырып алуға және қаупіне және материалдардың жұқпалы табиғатын ескеріп айқаспалы контаминацияға жол бермеу шаралары жасалады.

44. Жасушалар негізіндегі дәрілік препараттар көбіне пассаждардың шектеулі санынан алынған жасушалық қордан жасалады. Жасушалардың негізгі және жұмыстық қорларының екі деңгейлі жүйесінен айырмашылығы, жасушалық қор негізіндегі өндірістік циклдер саны, өсуден кейін алынған аликвоттардың мөлшерімен шектеледі, және өнімнің барлық өміршең циклдерінде таратылмайды. Валидация хаттамасы жасушалық қордың өзгерістерін ескереді.

45. Сақтауға арналған ыдыстар герметикалық жабылады және анық таңбаланады; оларды тиісті температурада ұстайды. Сақтауда тұрған ыдыстардың құжаттық есебін жүргізу қажет. Сақтау температурасын үздіксіз тіркейді, ал сұйық азоты бар құрылғыларда оның деңгейін бақылайды. Сақтау параметрлерінің белгіленген шектен ауытқулары және түзететін және алдын ала ескертетін кез келген әрекеттер құжатпен ресімделеді.

46. Қорларды бөліктерге бөлу және толық жойып алмау үшін бөлек сақтау ұсынылады. Орналасқан жерлерін бақылау жоғарыда көрсетілген талаптардың орындалуын қамтамасыз етеді.

47. Қорларды сақтау және өңдеу шарттары сол белгілі бір рәсімдер мен параметрлер бойынша белгіленеді. Сеппе өсірінділер (жасушалар қоры) қоймасынан контейнерлерді алғаннан кейін оларды қоймаға қайта апаруға рұқсат етілмейді.

Жұмыс қағидаттары

48. Мерзімділігі белгіленген өзгерулерді басқарғанда, кумулятивті әсерлерін қоса, дайын дәрілік препараттың сапасына, қауіпсіздігіне және тиімділігіне ықпалын тигізетін өзгерістердің әсерлері қарастырылады.

49. Дәрілік препараттың сапасына ықпалын тигізетін ауыр операциялық (технологиялық) немесе басқа да бастапқы параметрлер анықталады, валидацияланады, құжатталады және осы Стандарт талаптарына сай сақталады.

50. Өндірістік аймақтарға шикізаттар мен материалдардың түсуін бақылау стратегиясы сапаға төнген қауіптерді басқару қағидаттарына негізделеді. Асептикалық үдерістер үшін таза немесе таза (оқшауланған) аймақтарға түсетін жылуға тұрақты шикізаттар мен материалдар, мүмкіндігінше, оларға автоклав немесе құрғақ ыстық шкаф арқылы түседі. Жылуға тұрақты емес шикізат пен материалдар беттеріне тиімді санитарлық шаралар жасалған, есіктері бекітілген ауа шлюздері арқылы енгізіледі. Бұйымдар мен материалдарды басқа жерде стерилизациялауға олардың қаптамалар саны жаңа аймаққа өткізу үшін қажетті сатылар санына сәйкес келген жағдайларда рұқсат етіледі, және беттерін санитарлық өңдеу жолымен тиісті сақтық шараларын сақтай отырып, ауа шлюздері арқылы өткізіледі.

51. Қоректік ортаның өсу қасиеттері олардың пайдалануға жарамдылығын айғақтау мақсатында расталады. Қоректік орталар мүмкіндігінше орнында стеризацияланады. Ферментерлерге газдарды, қоректік ортаны, қышқылдарды немесе сілтілерді, көбікті кетірушіні жоспарлы түрде берген кезде, мүмкіндігінше, беру желісіне орналастырылған стерилизациялаушы сүзгілерді пайдаланады.

52. Заттарды немесе өсірінділерді ферментерге және басқа сауыттарға қосуды, сондай-ақ олардан сынаманы алуды контаминацияға жол бермеу үшін мұқият бақыланатын жағдайларда жүргізеді. Қоспаны енгізгенде немесе сынамаларды алған кезде сауыттардың дұрыс жалғануын бақылайды.

53. Егер бұл қажет болса, сериялар өндірісі бойынша жазбаларға бақылау нәтижелерін енгізіп, кейбір өндіріс үдерістеріне (мысалы, ферментацияға) тұрақты бақылау жүргізген жөн. Үздіксіз өсірінді алу әдісін пайдаланып дайындағанда осындай өндірістік әдісті таңдау нәтижесінде пайда болатын сапаны бақылауға қойылатын арнайы талаптарға көңіл бөлінеді.

54. Өнімдерді центрифугалау және араластыру үдерістері аэрозольдердің түзілуіне әкеледі, сондықтан айқаспалы контаминацияға жол бермеу үшін бұл үдерістерді оқшауланған аймақтарда жүргізеді.

55. Әсіресе тірі микроорганизмдер кездейсоқ кеміп кеткен кезде шұғыл қауіпсіздік шаралары қолданылады. Микроорганизмдердің әрбір түрі немесе тобы үшін деконтаминация жөніндегі арнайы шаралар алдын ала қарастырылады. Бактериялардың әртүрлі штаммдарының бір түрін немесе өте ұқсас вирустарды пайдаланғанда бұл шара, егер оларда тиісті агентке (агенттерге) тұрақтылығында елеулі айырмашылықтар жоқ болса, олардың біреуіне ғана қатысты валидацияланады.

56. Егер өндіріс және бақылау үшін пайдаланылатын материалдар, қағаз құжаттарды қоса, мысалы, төгілген сұйықтықтармен, аэрозольдармен немесе потенциальді қауіпті микроорганизмдермен контаминацияланған болып табылады, онда олар тиісінше залалсыздандырылады, немесе ақпарат басқа тәсілдермен беріледі.

57. Өндіріс барысында вирустардың активтілігін төмендеткенде немесе жойғанда өңделген өнімнің өңделмеген өнім тарапынан қайталап контаминациялануына қарсы шаралар қабылдау қажет.

58. Реагенттер қосу жәрдемімен активтілігі жойылған өнімдер (мысалы, вакциналарды жасау үдерісінде микроорганизмдер) үшін, үдеріс тірі микроорганизмдер активтілігінің толық жойылғанына кепілдік береді. Өсірінділерді және активтілігі жойылған агентті мұқият араластырғаннан кейін өсіріндімен жанасқан өнімдердің барлығының да жанасқан беттері есепке алынады.

59. Хроматографиялық әдістерді қолданғанда құрал-жабдықтардың әр түрін пайдаланады. Сорбенттерді, колонка корпустарын және басқа да жабдықтарды бақылау стратегиясын жасағанда, оларды өндіріс үшін кампания режимінде немесе бірнеше дәрілік препараттарды өндіру үшін бөлмелерде пайдаланғанда сапаға төнген қауіпті басқару қағидаттары сақталады. Әртүрлі технологиялық сатыларда бір сорбентті қайта-қайта пайдалану ұсынылмайды. Жарамды критерийлерді, жұмыс шарттарын, қалпына келтіру әдістерін, қызмет мерзімін және колонкаларды стерилизациялау немесе залалсыздандыру әдістерін белгілеген жөн.

60. Сәулеленген жабдықтарға қатысты әрі қарай нұсқау алу үшін осы Қағиданың 12 қосымшасын қарау керек.

61. Контейнерлерді толтырғаннан кейін олардың бүтіндігіне және герметикалығына кепілдік беретін жүйе бар, және егер өнімнің немесе аралық өнімнің аса қауіп төндіретіндей ағып кету немесе шашылу (төгілу) жағдайының кез келген оқиғасына шаралар қаралған. Құю және қаптау операциялары үшін өнімді белгіленген шектерде (мысалы, уақыт және (немесе) температура) өнімді сақтауды қамтамасыз ететін шарттарды орындау жөнінде рәсімдер бар.

62. Ішінде биологиялық агенттер бар контейнерлермен (ампулалармен, құтылармен және т.б.) жұмыс жасау басқа дәрілік препараттардың контаминациясына немесе тірі агенттердің өндірістік немесе қоршаған ортаға өтуіне жол бермеу үшін жүргізіледі. Осы қауіптерді басқаруға қатысты шешім қабылдау үшін осындай организмдердің өмір сүруге қабілеттілігіне және олардың биологиялық классификациясына (патогенділік тобына) көңіл бөлінеді.

63. Дайындауға, сақтауға және қаптамасына заттаңба жапсыруға, соның ішінде бірінші және екінші қаптамаға емделуші-спецификалық препараттар (өнімдер) үшін немесе генетикалық инженерияның әдістерін пайдалануы жөнінде спецификалық ақпарат жапсыруға көңіл бөлген жөн. Егер жоғары технологиялы дәрілік заттар (ATMP) аутологиялық қолдануға арналған болса, заттаңбада емделушінің бірегей идентификаторы және "тек аутологиялық қолдануға арналған" деген жазу көрсетіледі (ал егер сыртқы қаптамасы болмаса, онда бұл ақпарат бірінші қаптамада көрсетілуі тиіс).

64. Сақтауға тым төмен температураны пайдаланған жағдайда пайдаланылатын температураға заттаңбаның беріктігі расталады.

65. Сатып алынғаннан кейін өнімнің сапасы үшін маңызды донордың (адамның немесе жануардың) денсаулығы жөнінде ақпарат қолжетімді болса, бұл пікір білдіру рәсімдерінде ескеріледі.

Сапаны бақылау

66. Басқа дәрілік препараттарға қарағанда, биологиялық активті фармацевтикалық субстанция мен дәрілік препараттар сапасының тұрақтылығын қамтамасыз ету үшін өндіріс үдерісін бақылау өте маңызды болып табылады. Операция арасындағы аралық бақылау өндірістің тиісті сатыларында дайын өнімнің сапасы үшін маңызды болып табылатын жағдайларды бақылау мақсатында жүзеге асырылады.

67. Аралық өнімдер ұзақ уақыт бойы (күндер, апталар немесе одан ұзағырақ) сақталатын жағдайларда ағымдағы тұрақтылықты сынау бағдарламасына өндіріс үдерісінде өте ұзақ кезеңге сақталатын аралық өнімдерден жасалған дайын өнімдер сериясын енгізу мүмкіндігі қарастырылады.

68. Шектеулі мөлшерлерде қолайлы болуы мүмкін жасушалардың белгілі бір типтері (мысалы, жоғары технологиялы дәрілік заттар (АТМР) өндірісінде пайдаланылатын аутологиялық жасушалар) үшін және егер бұл тіркеу дерекнамасында рұқсат етілсе, бақылау үлгілеріне сынақ жүргізу және сақтау тәртібі өзгереді, бұл құжатпен ресімделеді.

69. Жасушалық жоғары технологиялы дәрілік заттардың стерильділігіне тестілер жасушалар өсірінділеріне немесе антибиотиктері жоқ жасушалар қорына, бактериялармен және зеңдермен контаминациясының жоқтығына дәлелдер алу үшін, сондай-ақ өсірінді өсірудің арнайы шарттарын (егер жарамды болса) қажет ететін организмдерді барынша табу үшін жүргізілуі тиіс.

70. Бақылаудың тиісті стратегиясы дайын өнімдердің барлық партиясының сапасына (мысалы, стерильділігін тексеру) сынақ жүргізуді аяқтағанға дейін тағы да серияларын шығару қажет етілетін мерзім ретінде 14 күнге дейін белгіленген жарамдылық мерзімі қысқа биологиялық дәрілік препараттар өндіру үшін жүзеге асырылады. Мұндай бақылау дәрілік препараттың қасиеттерін және өндірістік үдерісті терең түсінуге негізделген, және бастапқы шикізаттар мен материалдарды бақылау мен оларға тән қасиеттер назарға алынады. Шығарудың, өндірістік және талдамалық деректерді бағалауға тартылған жекелеген жұмысшылардың міндеттері қамтылған барлық рәсімдерінің нақты және толық сипаттамалары болуы қажет. Тенденцияларды (трендтерді) бағалауға мүмкіндік беретін жазбалар жүргізуді қоса, сапаны қамтамасыз ету жүйесінің тиімділігіне үздіксіз сараптама жүргізіледі. Жарамдылық мерзімінің қысқалығына байланысты, дайын дәрілік препаратқа сынақ жүргізу мүмкін болмаған жағдайларда серияларды сәйкестігін алдын ала растауға мүмкіндік беретін тиісті нәтижелер алу үшін баламалы әдістер (мысалы, микробиологиялық жылдам әдістер) алдын ала қарастырылады.

Серияның сәйкестігін және шығарылуын айғақтау шарасы екі және одан да көп сатылар арқылы жүргізілуі мүмкін:

1) жауапты адам(дар)дың серияларды өндіру үдерісіне, және өндіріс шарттарын, стандартты рәсімдерден ауытқулардың барлығын қамтитын өндіріс ортасына (егер қолданылатын болса) мониторинг нәтижелеріне және өнім серияларын шығаруға Уәкілетті тұлғамен берілген алғашқы рұқсаттың бұрыннан бар талдамалық нәтижелеріне қатысты жазбаларын сараптау;

2) сериялардың белгіленген талаптарға сәйкестігін соңғы рет растау үшін ақырғы талдамалық сынақтардың және басқа да тиімді ақпараттардың нәтижелерін Уәкілетті тұлғаның сараптауы.

Сынақтардың спецификациядан тыс нәтижелері алынған жағдайда (медицина қызметкерлерімен бірге өзара әрекетті қоса), қажетті шараларды сипаттайтын рәсімдер қарастырылады. Мұндай жағдайлар толық көлемде тексеріледі, осындай жағдайлардың қайталану мүмкіндігіне жол бермеуге бағытталған түзетілетін және алдын ала ескертетін әрекеттер құжатпен тіркеледі.

В бөлімі. Өнімнің жекелеген типтері бойынша арнайы нұсқаулық

В1. Жануар текті дәрілік препараттар

Бұл нұсқау жануар текті материалдарға, соның ішінде қасапхана сияқты мекемелерден алынған материалдарға қолданылады. Жеткізілім желісі ауқымды және күрделі болғандықтан, сапаға төнген қауіпті басқару қағидаттарына негізделген бақылау құралдары қолданылады. Мұндайда белгілі бір сатыларда тиісті сынақтарды жүргізуді қоса, фармакопеялық талаптарды ескеру қажет. Әдеттегідей, жеткізілім сызбасының барынша нақты сипаттамасын қоса, жеткізілім желісінің әрбір қатысушысының рөлін анық көрсетіп, жеткізілім желісінің қадағалануын қамтамасыз ететін тиісті құжаттама жүргізіледі.

1. Жануарлардың адам үшін қауіпті ауруларына (ветеринарлы түрде куәландырылған) мониторинг жасау бағдарламасы болуы қажет. Қауіп факторларын сараптағанда мемлекет аумағында аурулардың кең таралғандығына қатысты дереккөздердің сенім артуға болатын мәлімдемелеріне көңіл бөлінуі тиіс. Әлемде жануарлардың ауырғыштығына мониторингті жүзеге асыратын мекемелердің бірі Халықаралық эпизоотикалық бюро болып табылады. Мәлімдемелер жануарлардың денсаулық жағдайын тексеру жөніндегі және мемлекеттік және жергілікті деңгейлерде бақылау бағдарламалары жөніндегі ақпаратпен қоса беріледі. Соңғысы жануарлар алынған жерлерді (мысалы, малдарға арналған фермалар немесе қоралар) бақылайтын шараларды, және жануарларды қасапханаға тасымалдау кезіндегі тексеруді қамтиды.

2. Қасапханалар оларды жануарлар тіндерін жабдықтаушы ретінде пайдаланған кездегі талаптарға сәйкес келеді. Жемдердің қауіпсіздігі мен сапасына қойылатын талаптардың сақталғанын айғақтайтын уәкілетті органдардың есептеріне назар аударылады.

3. Қасапхана сияқты мұндай ұйымдарда бастапқы шикізаттар мен материалдарды бақылау жөніндегі шаралар қызметкердің кәсіби қанағаттанарлық дайындық деңгейін, материалдардың қадағалануын, бақылануы мен тұрақтылығын қамтамасыз ету үшін сапаны басқару жүйесінің белгілі бір элементтерін қамтиды.

4. Бастапқы материалдарды немесе шикізаттарды бақылау жөнінде материалдардың сапасына ықпалын тигізетін араласымдарға жол бермеуді қамтамасыз ететін шаралар алдын ала қарастырылады, немесе, ең кемінде, өндірістік желі немесе жеткізілім желісі бойынша бастапқы материалдарды немесе шикізаттарды ілгері жылжыту кезінде осындай шаралар жүргізу жөнінде ақпаратты беру шаралары алдын ала қарастырылады. Мұндай шаралар материалдардың алғашқы жиналған, ішінара және толық тазарту жүргізілген жерден оларды сақтаған, жинаған, орналастырған және делдалда болған жерге дейін орын ауыстыруына қатысты жүргізіледі. Кез келген бұзылуларды, онымен байланысты тексерулерді және қабылданған шараларды тіркеуді қоса, жүйелер шегінде жүргізілген шараларды дәл тіркеу жүргізіледі.

5. Бастапқы шикізаттар мен материалдарды жабдықтаушылардың өндірістің әртүрлі сатыларында материалдарды бақылау талаптарын сақтағанын айғақтайтын тұрақты аудиттер жүргізіледі. Оқиғалардың маңыздылығына сәйкес келетін, оқиғаларға мұқиятпен жүргізілген тексерістер туралы толық құжаттама қолда бар болуы керек. Тиімді түрде түзету жүргізетін және алдын ала сақтандыратын әрекеттерді қамтамасыз ететін жүйелер бар.

6. Ксеногендік жасушалық дәрілік препараттарды өндіру үшін пайдаланылатын жасушаларды, тіндерді және ағзаларды тек басқа жануарлардан еріксіз оқшауланған жануарлардан немесе осы мақсатта арнайы өсірілген жануарлардан алады. Жабайы жануарлардың немесе қасапханадан алынған жануарлардың жасушаларын, тіндерін және ағзаларын пайдалануға ешқандай жағдайда рұқсат етілмейді. Сондай-ақ негіздеуші-жануарлардың (бойында өзге гені бар тірі организм) тіндерін пайдалануға да рұқсат етілмейді. Жануарлардың денсаулық жағдайына қатысты бақылау және құжаттама жүргізген жөн.

7. Ксеногендік жасушалық ем жүргізген кезде жануарлардың жасушаларын жеткізуге және сынақ жүргізуге қатысты тиісті нұсқаулар сақталады. Ксеногендік дәрілік препараттарға қатысты талаптар тиісті нормативтік актілермен алдын ала қарастырылады.

B2.Аллергендердің дәрілік препараттары

Материалдарды табиғи көздерден немесе рекомбинантты ДНҚ технологияларын пайдалану жолымен табады:

1. Бастапқы материалдар жеткізіліміне сай кепілдеме үшін қажетті детальдерді, мысалы, көпшілік мақұлдаған және ғылыми атауын, тегін, табиғатын, контаминанттар мөлшерінің шектерін, мұндай материалдарды алу әдістерін қамтитын сипаттамалары бар. Жануарлар материалдарын дені сау жануарлардан алады. Аллергендердің экстракциясы үшін пайдаланылатын колонияларға (мысалы, кенелер, жануарлар) арналған биологиялық қауіпсіздікті қамтамасыз ететін бақылау жүйесі бар. Аллергендердің дәрілік препараттары олардың сапасы қамтамасыз етілетін тиісті жағдайларда сақталады.

2. Алдын ала өңдеу, сығындысын алу, сүзу, диализдеу, концентрациялау немесе лиофилизациялау қамтылатын технологиялық үдеріс сатылары талдап сипатталады және валидацияланады.

3. Аллергендердің модификацияланған сығындыларын (мысалы, аллергоидтар, конъюгаттар) өндіру үшін пайдаланылатын модификация үдерістері тиісті құжаттамада сипатталады. Технологиялық үдерісте аралық өнімдер идентификацияланады және бақыланады.

4. Аллерген сығындыларының қоспаларын бір көзден алынған бастапқы материалдардың жеке сығындыларынан дайындайды. Әрбір жеке сығынды жеке активті фармацевтикалық субстанция ретінде белгіленеді.

B3. Жануарлардың иммундық сарысуларының дәрілік препараттары

1. Сапасына, тұрақтылығына және жағымсыз агенттердің жоқтығына кепілдеме беру үшін тегі биологиялық антигендерді бақылауға ерекше көңіл бөлінеді. Жануарлар иммунизациясы үшін пайдаланылатын материалдарды дайындау (мысалы, агенттерді стимуляциялайтын антигендерді, гаптен-тасымалдаушыларды, адъюванттарды пайдалану (енгізу)), және иммунизация алдында мұндай материалдарды сақтау құжатпен хатталған рәсімдерге сай жүргізіледі.

2. Иммунизация, қанды тексеру және қан алу шаралары тіркеу дерекнамаларына сәйкес жүргізіледі.

3. Антиденелердің суб-фрагменттерінен (мысалы, Fab және F(ab')2 антигенінің байланысқан жері) алынған дәрілік препараттарды өндіру шарттары және әрі қарайғы кез келген модификациялар валидацияланған және бекітілген параметрлерге сәйкес келеді. Егер өндірісте пайдаланылатын ферменттер бірнеше компоненттерден тұрса, олардың тұрақтылығы қамтамасыз етіледі.

B4. Вакциналар

1. Құстардың эмбриондарын пайдаланғанда, оларды алу үшін пайдаланылатын барлық үйірлердің саулығы қамтамасыз етіледі (спецификалық патогендерден бос үйірлер үшін, және сау үйірлер үшін).

2. Аралық өнімдерді сақтау үшін пайдаланылатын контейнерлердің бүтіндігіне және оларды сақтау уақытына валидация жүргізіледі.

3. Тірі биологиялық агенттер бар болатын аймақтарда активтілігі жойылған дәрілік препараттары бар ыдыстарды ашуға, және олардан сынақ алуға тыйым салынады.

4. Аралық немесе дайын өнімді өндіру үдерісінде активті компоненттерді, адъюванттарды және қосымша заттарды қосудың бірізділігі технологиялық нұсқауларға сәйкес келеді.

5. Биологиялық қауіптілігі жоғары деңгейді иеленген микроорганизмдерді (мысалы, пандемиялық штаммдар) өндіріс немесе сынақ үшін пайдаланған жағдайда оқшаулаудың қажетті шаралары қамтамасыз етіледі. Аталған шараларды жүргізуге рұқсат алу үшін тиісті уәкілетті органдардан айғақтама (растау) алады.

B5. Рекомбинантты өнімдер

1. Белгілі бір диапазонда рұқсат етілген қоспалары бар дәрілік препараттардың қасиеттерін қамтамасыз ету үшін жасушалар өскенде, ақуыздарды экспрессиялағанда және тазартқанда технологиялық үдерістердің валидацияланған шарттары сақталады. Өндірісте пайдаланылатын жасушалардың белгілі бір типтерінде вирустық контаминацияның болмауын қамтамасыз ету үшін қосымша шаралар қажет болуы мүмкін. Өсірінді өсіргенде жасушаларды көп рет жинау қарастырылатын дәрілік препараттар үшін оның ұзақтығы бекітілген шектерде болады.

2. Продуцент-иені жағымсыз ақуыздардан, нуклеин қышқылдарынан, көмірсулардан, вирустардан және басқа да қоспалардан тазарту үдерістері белгілі бір валидацияланған шамалар шегінде жүргізіледі.

B6. Моноклональді антиденелердің дәрілік препараттары

1. Моноклональді антиденелер тышқанның немесе адамның гибридінен немесе рекомбинантты ДНҚ технологиясының жәрдемімен жасалады. Дәрілік препараттың қауіпсіздігін және сапасын қамтамасыз ету үшін бастапқы жасушаларға (соның ішінде, қоректенетін жасушалар, оларды пайдаланған жағдайда) және жасушалар гибридомасын (желісін) жасау үшін пайдаланылатын бастапқы материалдарға қатысты тиісті бақылау шаралары жүргізіледі. Осы шаралардың бекітілген шамаларда жүргізілетінін куәландыру керек. Дәрілік препаратта вирустардың жоқтығына қатысты дәлелдерге ерекше көңіл бөлінеді. Бірізді технологиялық негізде өндірілген дәрілік препараттардың жарамдылығын дәлелдеу үшін олардың бірін сынағанда алынған деректер пайдаланылуы мүмкін.

2. Өндірістік үдерістің аралық және ақырғы сатыларындағы критерийлердің бақыланатынына және бекітілген шамада екендігіне тексеру жүргізіледі.

3. Антиденелердің суб-фрагменттерін (мысалы, Fab, F(ab')2, scFv) дайындау және кез келген модификация жасау (мысалы, радиоактивті белгі енгізу, конъюгациялар, химиялық байланысулар) үшін өндірістік жағдайлар валидацияланған параметрлерге сәйкес келеді.

B7. Трансгендік жануарлардың дәрілік препараттары

Трансгендік көзден алынған бастапқы материалдың тұрақтылығын қамтамасыз ету трансгендік емес стандартты биотехнологиялық көздерді пайдаланғанға қарағанда толық шешімін таппаған болып табылады. Сериядан серияға дейін дәрілік препараттардың барлық қасиеттерінің тұрақтылығын айғақтау үшін қойылатын жоғары талаптар сақталады.

1. Биологиялық дәрілік препараттарды өндіру үшін жануарлардың алуан түрлері пайдаланылуы мүмкін, соның ішінде биологиялық сұйықтықтарды (мысалы, сүтті) алу және тазарту жүргізіледі. Жануарлардың айқын және бірегей белгілері болады, және алғашқы идентификациялаушы маркерді жоғалтқан жағдайда екінші нұсқасын алу шаралары алдын ала қарастырылады.

2. Жануарларды асырау және күту шарттары жануарлардың патогендік агенттермен және зооноздармен ықтимал байланысының өте аз болуын қамтамасыз етеді. Қоршаған ортаны қорғаудың тиісті шаралары жасалады. Құжаттамаға тиісті жазбаларды енгізіп, жануарлардың саулығын бақылау бағдарламасы жасалады.

Кез келген инциденттер тексеріледі және жануарды және бұрын алынған өнімдер серияларын әрі қарай пайдалану мүмкіндігіне олардың ықпалы анықталады. Жануарларды емдеу үшін қолданылған кез келген дәрілік препараттар өндірілген дәрілік препараттың контаминациясына әкелмейтіні куәландырылуы керек.

3. Негіз-жануардан өндіріс үшін пайдаланылатын жануарларға дейін шығу тегі көрсетілген құжаттама болуы тиіс. Жануарлардың трансгендік желілерінен алынған материалдарды араластыруға жол берілмейді, өйткені олар әртүрлі негіз-жануарлардан болады.

4. Материалдар алу жағдайлары тіркеу дерекнамасының және клиникалық зерттеу хаттамаларының нормаларына сәйкес келуі тиіс. Материал алу кестесі және жануарлар дәрілік препаратты өндіру үдерісінен алып тасталатын жағдайлар бекітілген рәсімдерге және жарамдылық критерийлеріне сәйкес келеді.

B8. Трансгендік өсімдіктердің дәрілік препараттары

Трансгендік көздерден алынған бастапқы материалдың тұрақтылығын қамтамасыз ету, трансгендік емес стандартты биотехнологиялық көздерді пайдаланғанға қарағанда, толық шешімін таппаған болып саналады. Мұндайда сериядан серияға дейін дәрілік препараттардың барлық қасиеттерінің тұрақтылығын айғақтау үшін қойылатын жоғары талаптар сақталады.

1. Негізгі және жұмыстық трансгендік қорлардың өсімдік текті өзге материалдармен және тиісті өзге агенттермен контаминациясына жол бермеу үшін А Бөлімінде көрсетілген бұрынғы және келесі іс-шаралардың қосымша шаралары керек болуы мүмкін. Генерацияның белгілі бір өлшемі ішінде гендердің тұрақтылығына бақылау жүргізіледі.

2. Өсімдіктің әртүрлі дақылдарынан егін жинауды қамтамасыз ету үшін айқын және бірегей белгісі болады, және олардың негізгі сипаттамалары көрсетілген. Атап айтқанда, дақылдарға кіретін өсімдіктердің жай-күйі оларды өсіру кезеңі ішінде белгілі бір мерзімде бақыланады.

3. Дақылдарды қорғау үшін сақтық шаралары белгіленеді. Мүмкіндігінше, олардың микробиологиялық агенттермен контаминациясын және өсімдіктердің басқа түрлерімен айқаспалы контаминациясын барынша азайтады. Дәрілік препараттың пестицидтер және тыңайтқыштар сияқты материалдармен контаминациясына жол бермеу шаралары қолданылады. Құжаттамаға тиісті жазбалар енгізілетін мониторинг бағдарламасы жасалады, кез келген инциденттер тексеріледі және дақылдарды өндіріс үдерісінде әрі қарай пайдалану мүмкіндігіне олардың ықпалы анықталады.

4. Өсімдікті өндірістік үдерістен шығарып тастау мүмкін болатын жағдайларды анықтайтын шарттар нақты белгіленеді. Өнімді тазарту процедураларына кедергі жасауы мүмкін материалдардың (мысалы, негізгі ақуыздардың) жарамдылық шектері белгіленеді. Нәтижелерінің бекітілген нормалар шегінде болатындығы айғақталады.

5. Дәрілік препараттың сапалық сипаттамасына, сондай-ақ егілген уақытынан бастап өсірілу барысына және жинаған кезге дейінгі рекомбинантты ақуыздың өндірістік шығысына ықпал ететін қоршаған ортаның жағдайлары (температура, жаңбыр) және жиналған материалдардың аралық сақталуы құжатпен ресімделеді.

B9. Гендік терапияның дәрілік препараттары

Осы бөлімді қамтитын гендік терапияның дәрілік препараттарының бірнеше типтері бар (рекомбинантты нуклеин қышқылдарының біріздділігі бар гендік терапияның дәрілік препараттары немесе генетикалық тұрғыдан модификацияланған микроорганизмдер немесе вирустар, және генетикалық тұрғыдан модификацияланған жасушалар бар гендік терапияның дәрілік препараттары). Жасушалар негізіндегі гендік терапияның дәрілік препараттары үшін осы Қосымшаның В Бөлімінің В10 тарауында баяндалған кейбір жағдайлар қолданылуы мүмкін.

1. Гендік терапияның дәрілік препараттарын өндіру үшін пайдаланылатын жасушалар адамдардан (аутологиялық немесе аллогендік), немесе жануарлардан (ксеногендік) алынатындықтан, олардың жағымсыз агенттермен контаминациялануының жоғары қаупі бар. Жұқпа жұқтырған донорлардан алынған аутологиялық материалдарды оқшаулау үшін ерекше шаралар қарастырылады. Мұндай бастапқы материалдар үшін, сондай-ақ криопротекторлар, қоректік орталар, жасушалар және векторлар үшін бақылау және сынақ шараларының сенімділігі сапаға төнетін қауіпті басқару қағидаттарына негізделуі және тіркеу дерекнамаларына сәйкес келуі тиіс. Вирустық векторларды өндіру және бақылау мен сынақ шараларын жүргізу үшін жасалған жасушалық желілер сапаға төнетін қауіпті басқару қағидаттарына негізделеді. Қажет болған жағдайда вирустық сеппе өсірінділер және жасушалар қорының жүйесі пайдаланылады.

2. Қоспалардың, бөгде агенттердің және айқаспалы контаминацияның мүмкін болуына генетикалық материал табиғаты, вектор типі (вирустық немесе вирустық емес) және жасушалар типі сияқты факторлар ықпалын тигізеді, бұл қауіпті барынша азайтудың жалпы стратегиясын жасаған кезде ескерілуі тиіс. Осы

стратегияның негізінде технологиялық үдеріс жасалуы, өндірістік және қоймалық бөлмелер мен құрал-жабдықтар жобалануы, жиыстыру және деконтаминация шаралары, сондай-ақ қаптамалар, белгілер және іске асырулар жетілдірілуі тиіс.

3. Гендік терапияның дәрілік препараттарын өндіру және сынау дайын дәрілік препараттың қауіпсіздігі мен сапасының спецификалық мәселелерін шешуді және емделушілер мен қызметкердің қауіпсіздік мәселелерін шешуді қажет етеді. Қызметкердің, қоршаған ортаның және емделушілердің қауіпсіздігін қамтамасыз ету үшін қауіптерді басқаруға негізделген амал қолданылуы тиіс, сондай-ақ биологиялық қауіптілігінің белгіленген класына сай бақылау шаралары қабылдануы тиіс. Қауіпсіздігін қамтамасыз ету шаралары Одаққа мүше-мемлекеттердің халықаралық заңнамалар талаптарына байланысты заңдылықтарына сәйкес болуы тиіс.

4. Қызметкердің әрекетке кірісуі (сапаны бақылаумен айналысатын және қызмет көрсететін қызметкер) және сақталатын және сыналатын материалдар тасқыны (мысалы, бастапқы материалдар, өндірісішілік бақылауға арналған үлгілер, дайын дәрілік препарат үлгілері және өндірістік орта сынамалары) сапаға төнетін қауіпті басқару қағидаты негізінде ұйымдастырылады. Мұндайда мүмкіндігінше бір бағыттық лектер пайдаланылады. Әртүрлі генетикалық тұрғыдан модификацияланған организмдер бар аймақтар, және генетикалық тұрғыдан модификацияланбаған организмдері бар аймақтар арасында орын ауыстыру ескеріледі .

5. Бөлмелерді және құрал-жабдықтарды жобалағанда дәрілік препаратты өндіргенде пайдаланылатын организмдерден тазарту немесе деконтаминациялау үшін қажет етілетін ықтимал барлық арнайы шаралар ескеріледі. Өндірістік ортаның жағдайын мониторингілеу бағдарламасы өсірілген спецификалық микроорганизмдердің бар екендігін анықтау әдістерімен толықтырылады.

6. Репликацияға қабілеттілігі шектеулі вирустық векторларды пайдаланған кезде репликацияға қабілетті рекомбинантты векторлардың туындауына әкелетін жабайы типті вирустардың түсуіне жол бермеу шаралары қабылдануы тиіс.

7. Күтпеген жағдайда тірі организмдерді тастаудың апаттық шараларының жоспары қарастырылады. Жоспарға микроорганизмдерді оқшаулау, операторларды қорғау, жиыстыру жөнінде, деконтаминация жүргізу және эксплуатацияны қауіпсіз қайта жаңғырту жөнінде әдістер мен шараларды сипаттау қамтылады. Тастаудың тура жақын жерде болатын дәрілік препараттарға, осындай тасталған аймақтардағы кез келген басқа дәрілік препараттарға ықпалына баға беріледі.

8. Вирустық вектор өндірісіне арналған бөлмелерді басқа аймақтардан бөлу үшін шаралар қарастырылады. Бөлу үшін пайдаланылатын шаралардың тиімділігі дәлелденген. Бұл қолдануға келетін барлық жерде жабық жүйелерді пайдаланған жөн. Үлгілерді сұрыптағанда, қосымшалар енгізгенде және материалдарды тасымалдағанда вирустық материалдың тасталуына жол берілмейді.

9. Қайта-қайта бір аймақта гендік терапияның әртүрлі векторларын қатар өндіруге рұқсат етілмейді. Бір жерде вирустық емес векторларды бір мезгілде өндіру сапаға төнетін қауіпті басқару қағидаттарына сәйкес бақыланады. Кампаниялар арасында тасымалдау шараларының тиімділігі дәлелденеді.

10. Дәрілік препараттың бастапқы сатыдан бастап (плазмидтер, мақсаттық гендер және реттейтін бірізділік, жасушалар қоры, сондай-ақ вирустық немесе вирустық емес векторлар қоры) және дайын дәрілік препаратқа дейінгі қадағалануын қамтамасыз ету векторлар және генетикалық тұрғыдан модификацияланған жасушалар өндірісінің талдама сипаттамасы қолда бар болуы тиіс.

11. Генетикалық тұрғыдан модификацияланған организмдер бар немесе одан тұратын дәрілік препараттарды тасымалдау заңнама талаптарына сәйкес келуі тиіс.

12. гендерді организмнен тыс даярланатын жасуша-реципиенттерге тасымалдауға келесі талаптар қойылады:

1) мұндай үдеріс осындай әрекеттерге арналған және оқшаулау тиісті деңгейде болатын бөлмелерде болады;

2) әртүрлі емделушілерден алынған айқаспалы контаминация және жасушаларды шатыстыру мүмкіндігін азайту үшін (осы қосымшаның А Бөлімінің 10 тармағында көрсетілген талаптарды қоса) шаралар қабылдау қажет. Тазартудың валидацияланған шараларын пайдалану қарастырылады. Әртүрлі вирустық векторларды бір мезгілде пайдалану сапаға төнетін қауіпті басқару қағидаттарына сәйкес бақылануы тиіс. Генетикалық модификацияланған жасушаларды репликацияға қабілетті бөгде вектордың жоқтығы айғақталғанға дейін өндіру үшін (мысалы, ретро- және лентивирустар) кейбір вирустық векторларды пайдалануға рұқсат етілмейді;

3) қадағалану талаптары сақталған. Жасушалық шикізаттан бастап және дайын дәрілік препаратпен аяқталатын өнімдер сериясын нақты анықтау қажет;

4) өндірген кезде гендерді жеткізудің биологиялық емес құралдары пайдаланылатын дәрілік препараттардың физикалық-химиялық қасиеттері зерттеледі және құжатпен расталады.

В10. Соматикалық жасушалармен емдейтін дәрілік препараттар
және тіндік инженерияның дәрілік препараттары

Гендік терапиялық дәрілік препараттар ретінде анықталмаған, генетикалық тұрғыдан модификацияланған жасаушалардың дәрілік препараттары үшін осы Қосымшаның В9 тарауының кейбір аспектілері қолданылуы мүмкін.

1. Осы дәрілік препараттарды өндіру үшін мүмкіндігінше қосымша материалдардың (атап айтқанда, жасушалық өнімдердің, биомолекулалардың, биоматериалдардың демеуші жүйелердің, матрицалардың) рұқсат етілген көздері (мысалы, Еуропалық стандарттарға сәйкестігін көрсететін CE таңбасы бар медициналық бұйымдар немесе рұқсат етілген дәрілік заттар) пайдаланылады.

2. Бұйымдар, тапсырыспен жасалатындарын қоса, дайын өнімнің құрамдас бөлігі болып табылады, келесі талаптар сақталады:

1) дәрілік препаратты өндіруші мен медициналық бұйымдарды жасаушылар арасында жазбаша келісім болуы керек, онда жоғары технологиялы дәрілік препаратты (ATMP) өндіру кезінде оның қасиеттерінің өзгеруіне жол бермеу үшін медициналық бұйым жөнінде жеткілікті ақпарат болуы тиіс. Келісімде медициналық бұйымды өндіру үшін ұсынылған өзгерістерді бақылау жөніндегі талаптар бар болуы тиіс;

2) келісім медициналық бұйым өндірісінде орын алған ауытқулар жөнінде ақпарат алмасуды қарастырады.

3. Соматикалық жасушалар адамдардан (аутологиялық немесе аллогендік), немесе жануарлардан (ксеногендік) алынатындықтан, олардың жағымсыз агенттермен контаминациялану қаупі жоғары болады. Жұқпа жұқтырған донорлардан алынған аутологиялық материалдарды оқшаулау үшін ерекше шаралар қарастырылады. Мұндай бастапқы материалдар үшін бақылау және сынақ шараларының сенімділігі қамтамасыз етіледі.

4. Егер дайын дәрілік препаратқа стандартты әдістермен, мысалы, сүзудің жәрдемімен стерилизация жүргізу мүмкін болмаса, технологиялық үдерістің сатылары асептикалық жағдайларда жүргізіледі.

5. Криоконсервацияның барлық сатылары үшін спецификалық талаптарға, мысалы, қатыру және еріту кезінде температураның өзгеру жылдамдығына көңіл бөлінеді. Сақтау камерасының типі, материалдарды орналастыру тәсілдері және шығарып алу үдерістері айқаспалы контаминация қаупін барынша азайтуға, дәрілік препараттардың сапасын қамтамасыз етуге және олардың дұрыс табылуына мүмкіндік беруге әкеледі. Құрамына позитивті серологиялық маркерлер кіретін дәрілік препараттармен жұмыс істеу қауіпсіздігін қамтамасыз ету үшін, сондай-ақ осы дәрілік препараттарды сақтау үшін құжатпен хатталған рәсімдер пайдаланылады.

6. Құрамында антибиотиктер жоқ жасуша қорларында немесе жасушалар өсіріндісінде бактериялық немесе зеңдік контаминацияның жоқтығы тұрғысында стерильділігіне сынақтар жүргізіледі. Өсірінді өсірудің арнайы жағдайларын талап ететін спецификалық микроорганизмдерді анықтау қажеттілігі ескеріледі.

7. Қажет болған жағдайда тұрақтылығын әрі қарай сынақ жүргізу үшін жеткілікті мөлшерде бар бақылау және мұрағаттық үлгілер қамтылған мониторингілеу бағдарламасы жүргізіледі.

Терминдер сөздігі

Сөздікке осы Қағиданың қосымшасында пайдаланылған және кеңінен түсіндіруді қажет ететін ғана терминдер енгізілген. Осы сөздікте сондай-ақ заңнамада немесе басқа да көздерде болатын анықтамаға да сілтемелер бар. Осы сөздікке қосымша осы Қағиданың терминдері және анықтамаларының жалпы сөздігі пайдаланылады.

Адъювант (adjuvant) – антигенге иммундық реакцияны күшейтетін химиялық немесе биологиялық зат.

Активті фармацевтикалық субстанция (active substance) – шығу тегі төменде көрсетілгендердің кез келгені болуы мүмкін зат:

адам (мысалы, донорлық қан немесе донорлық қан препараттары);

жануарлар (мысалы, микроорганизмдер, тұтас жануарлар, ағзалар бөлігі, жануар сөлдері, уыттар, сығындылар, қан препараттары);

өсімдік (мысалы, микроорганизмдер, өсімдіктер, өсімдік бөлімдері, өсімдік бөлінділері, сығындылар);

химиялық (мысалы, жай заттар, табиғи қосылыстар, химиялық модификация немесе химиялық синтез жолымен алынған қосылыстар).

Аллергендер (allergens): организмді сенсибилизациялауға және аллергияны туындатуға қабілетті табиғаты антигендік немесе гаптендік заттар.

Аллергоидтар (allergoids) – иммуноглобулин Е (IgE) реактивтілігі төмендеген, химиялық тұрғыдан өзгерген аллергендер.

Антигендер (antigens) – спецификалық иммундық реакцияларды тудыруға қабілетті заттар (мысалы, уыттар, бөгде ақуыздар, бактериялар, тін жасушалары).

Антидене (antibody) – белгілі бір антигендермен спецификалық тұрғыда байланысатын В-лимфоциттермен өндірілген ақуыздар. Оларды өндіру әдістерінің негізгі айырмашылықтары негізінде антиденелерді екі түрге бөледі:

Моноклональді антиденелер (monoclonal antibodies (MAb)) – лимфоциттердің жалғыз клонынан немесе рекомбинантты ДНҚ технологиясының жәрдемімен алынған жалғыз эпитопқа (антигендік детерминант) қосылуға қабілетті антиденелердің гомогендік популяциясы.

Поликлональді антиденелер (polyclonal antibodies) – антигендер енгізуге жауап ретінде, лимфоциттердің бірнеше клондарынан алынған және адам немесе жануар организмінен өндірілген антиденелер.

Жасушалар қоры (cell bank) – белгілі бір жағдайларда сақталатын, ішіндегісі біркелкі құрамда болатын тиісті контейнерлер жиынтығы. Әрбір контейнерде жасушалардың аликвотуодты пулы бар.

Биологиялық активті фармацевтикалық субстанция (biological active substance) – биологиялық көздерді пайдаланып жасалған немесе биологиялық көздерден сығылып алынған активті фармацевтикалық субстанция, ол физикалық, химиялық және биологиялық сынақтарды пайдаланып сипатталуы тиіс және оның сапасы оны өндіру үдерістерін бақылаумен үйлестірілген осы сынақтармен анықталады.

Биологиялық дәрілік препарат (biological medicinal product) – активті фармацевтикалық субстанциясы биологиялық активті фармацевтикалық субстанция болып табылатын дәрілік зат.

Биожүктеме (bio burden) – бастапқы шикізатта, қоректік ортада, биологиялық активті фармацевтикалық субстанцияларда, аралық өнімдерде немесе дайын дәрілік заттарда болатын микроорганизмдердің деңгейі және түрі (яғни қолдануға келетін немесе рұқсат етілген микроорганизмдер).

Вектор (vector) – бір жасушадан немесе организмнен басқасына генетикалық ақпаратты тасымалдайтын трансмиссия агенті, мысалы, плазмидтер, липосомалар, вирустар.

Вирустық вектор (viral vector) – вирустың кейбір аналық гендерін, бірақ барлығын емес, тежеу үшін молекулярлық биология әдістерінің жәрдемімен вирусты модификациялау жолымен өндірілген вектор. Вирустың репликацияға қабілеттілігіне жауапты гендерді жойғанда, жасалған вектор репликацияға қабілетсіз болып табылады.

Тірі организмнен тыс (ex-vivo) – мұндайда процедуралар тірі организмнен тыс тіндерде немесе жасушаларда жүргізіліп, кейін тіндердің немесе жасушалардың тірі организмге оралуына ұласатын үдеріс.

Тірі организмнің іші (in-vivo) – тірі организмдерге жасалатын рәсімдер.

Қосымша зат (excipient): Одаққа мүше-мемлекеттердің заңнамаларындағы анықтаманы қараңыз.

Гаптен (hapten) – "молекула-тасымалдаушымен" конъюгациялану кезіне дейін өзінің табиғаты жөнінен антиген болып табылатын, молекулярлық массасы төмен молекула.

Ген (gene) – бір немесе бірнеше ақуыздарды кодтайтын ДНҚ тізбегі.

Генетикалық тұрғыдан модификацияланған организм (ГМО) (genetically modified organism (GMO)) – табиғи шағылысу және (немесе) табиғи рекомбинациялану кезінде алынатын генетикалық материалдан айырмашылығы бар, генетикалық материалы өзгерген, адамнан басқа, кез келген организм.

Гибридома (hybridoma) – қалаған (моноклональді) антиденелерді өндіретін және әдетте В-лимфоциттердің ісік жасушаларымен жасанды қосылуы жолымен алынатын жасушалардың иммортализацияланған ("мәңгілік ") желісі.

Жасушалардың негізгі қоры (master cell bank, (MCB)) – жасушалардың бір пулының аликвотасы, ол, әдеттегідей, белгілі бір жағдайларда нақты жасушалық клоннан алынған, көптеген контейнерлерге орналастырылған және белгілі бір жағдайларда сақталады.

Негізгі трансгенді қор (master transgenic bank) – жасушалардың негізгі қорының анықтамасына ұқсас, бірақ трансгенді өсімдіктерге немесе жануарларға қатысты.

Жабық жүйе (closed system) – активті фармацевтикалық субстанция немесе дәрілік препарат өндіріс ортасының тікелей ықпалына ұшырамайтын жүйе.

Аймақ (area) – бір ғимарат шегіндегі белгілі бір бөлмелер жиынтығы, онда бір немесе бірнеше дәрілік препарат өндіріледі және оларда ауамен қамтамасыз ететін жеке жүйе болады.

Зооноз (zoonosis) – жануарлардың жұқпалы және инвазиялық аурулары, олар белгілі бір жағдайларда адамға жұғуы мүмкін.

Оқшаулау (contained use) жағдайларында қолдану – генетикалық тұрғыдан модификацияланған организмдер қандай да болсын тәсілмен алынатын, сақталатын, тасымалданатын, бұзылатын, жойылатын немесе пайдаланылатын кез келген қызмет және ондайда осы организмдердің таралуын шектеу және тұрғындар мен қоршаған ортаның қауіпсіздігін қамтамасыз ету үшін оқшаулаудың арнайы шаралары пайдаланылады.

Бастапқы шикізат (raw materials) – активті фармацевтикалық субстанция өндіру немесе сығындысын алу үшін пайдаланылатын, бірақ олардың көзі болып табылмайтын, өсірінді өсіруге арналған реагенттер, орталар , бұзау эмбриондарының сарысуы, хроматографияға арналған қоспалар мен буферлер және т.б. сияқты кез келген субстанциялар.

Бастапқы материалдар (starting materials) – активті фармацевтикалық субстанция өндірілетін немесе сығынды алынатын барлық материалдар. Биологиялық дәрілік препараттарға арналған бастапқы материалдар шығу тегі биологиялық микроорганизмдер, өсімдік немесе жануар текті ағзалар және тіндер, адамнан немесе жануардан алынған жасушалар немесе сұйықтықтар (қанды және плазманы қоса), сондай-ақ алғашқы жасушаларды қоса, биотехнологиялық жасушалық субстраттар (рекомбинантты және табиғи).

Жасушалық қор (cell stock) – аликвоттары жасушалар негізінде дәрілік препараттар сериясының шектеулі мөлшерін өндіру үшін бастапқы материал ретінде іріктелетін және пайдаланылатын, белгіленген жасушалар санына дейін көбейетін алғашқы жасушалар

Гендерді тасымалдау (gene transfer) – вектор деп аталатын жеткізілім жүйесінде болатын, өзіне экспрессия жүйесін қамтитын жасушаларға генді тасымалдау үдерісі. Вектордың шығу тегі вирустық та, сондай-ақ вирус емес те болуы мүмкін. Гендерді тасымалдағаннан кейін генетикалық модификацияланған жасушалар да " тасымалданған жасушалар" атауын иеленуі мүмкін.

Қоректендіретін жасушалар (feeder cells): діңді жасушалардың (жасушалардың маманданған типтерінің көбісіне дифференциациялану қабілеті) плюрипотенттігін демеу үшін біріктірілген өсіріндіде пайдаланылатын жасушалар. Адамның эмбриональді діңдік жасушалары үшін тән болатын қоректендіруші қабаттары тышқанның эмбриональді фибробласттарынан (ТЭФ) немесе адамның эмбриональді фибробласттарынан (АЭФ) тұрады, олардың бөлінуіне арнайы әдістер арқылы жол берілмейді.

Плазмида (plasmid) – әдетте бактериялық жасушада жасушалық хромосомадан бөлінген сақиналық құрылым түрінде болатын ДНҚ бөлігі; плазмида молекулярлық биология әдістерінің жәрдемімен модификациялануы, бактериялық жасушадан бөлінуі және оны басқа жасушаның геномына тасымалдау және оның ішіне ДНҚ орналастыру үшін пайдаланылады.

Демеуші жүйе (scaffold): демеу құралы, жеткізілім құралы немесе матрица, бұлар құрылымын қамтамасыз етеді немесе миграцияға, жасушалардың және (немесе) биологиялық тұрғыдан активті молекулалардың байланысуына немесе тасымалдануына жәрдемдеседі.

Бірнеше дәрілік препараттар өндіруге арналған бөлме (multi-product facility) – реттілікпен өндіруге немесе биологиялық активті фармацевтикалық субстанциялардың және дәрілік препараттардың әртүрлі тобының кампанияларының қағидаты бойынша өндіруге арналған бөлме және онда пайдаланылатын құрал-жабдықтар жинағы субстанциялардың немесе дәрілік препараттардың әрбір жеке типтері үшін арнайы бағытталған немесе арнайы бағатталмаған болуы мүмкін.

Әдейі тастау (deliberate release) – генетикалық модификацияланған организмдерді қоршаған ортаға әдейі шығарып тастау, олар үшін осы организмдердің таралуын шектеу үшін және тұрғындар мен қоршаған ортаның қауіпсіздігін қамтамасыз ету үшін арнайы оқшаулау шаралары пайдаланылмайды.

Кампания қағидаты бойынша өндіру (campaigned manufacture): белгілі бір дәрілік препараттың бірқатар серияларын белгіленген уақыт кезеңі ішінде реттілікпен өндіру, одан кейін өндіріске басқа дәрілік препаратты қайта енгізер алдында қатаң бақылау шаралары жүргізіледі. Дәрілік препараттар бір мезгілде өндірілмейді, бірақ оларды өндіру үшін белгілі бір құрал-жабдық пайдаланылуы мүмкін.

Ретроспективтік талдау ресімі (look-back) – бракқа шығарылған жануарлардан немесе адамдардан алынған материалдарды пайдалану салдарынан, бұл материалдарда контаминацияланған агент(тер) бар болғандықтан, сапасы сәйкес келмейтін немесе осы материалдарға негіз болып табылатын жануарларда немесе адамдарда жағымсыз факторларды анықтағанда биологиялық активті фармацевтикалық субстанцияларды немесе дәрілік заттарды қадағалауды қамтамасыз ететін құжатпен хатталған ресім

Жасушалардың жұмыстық қоры (working cell bank(WCB)) – микроорганизмдердің немесе жасушалардың негізгі қорынан алынған жасушалардың гомогендік пулы және біркелкі орналастырылған контейнерлердің белгілі бір саны. Жасушалардың жұмыстық қоры оның тұрақтылығын және өндірісте пайдаланылуын қамтамасыз ететін жағдайларда сақталады.

Жұмыстық вирустық сеппе материал (working virus seed (WVS)): жоғарыда берілген, бірақ вирустарға қатысты анықтаманы қараңыз.

Спецификалық патогендерден бос (specified pathogen free (SPF)): белгілі бір патогендері жоқ, жануарлар тобынан (мысалы, табындары мен үйірлер) алынған биологиялық дәрілік препараттар өндіру үшін немесе сапасын бақылау үшін пайдаланылатын жануар материалдары (мысалы, тауықтар, жасушалар эмбриондары немесе өсірінділері). Мұндай табындар немесе үйірлер жалпы ортада тіршілік ететін және, оларға күтім жасайтын, спецификалық патогендері бар жануарлармен байланыста болмаған қызметкері бар жануарлар тобы ретінде белгіленеді.

Соматикалық жасушалар (somatic cells) – адам немесе жануар денесінің, репродуктивті жасушалардан басқа, барлық жасушалары. Бұл жасушалар аутологиялық (бір емделушіден алынған), аллогендік (басқа адамнан алынған) немесе ксеногендік (жануардан алынған) соматикалық тірі жасушалар болуы мүмкін, олармен манипуляция немесе олардың өзгерулері жануарлар организмінен тыс жағдайларда жүргізіледі, әрі қарай емдік, диагностикалық немесе профилактикалық әсерлеріне қол жеткізу үшін адам организміне енгізіледі.

Трансгенді (transgenic) – өзінің әдеттегідей генетикалық құрылымында биологиялық фармацевтикалық материалдарды экспрессиялау үшін бөгде гені бар организм.

Биологиялық қауіпсіздік деңгейі (biosafety level (BSL)) – патогенділігі 4-ші топтағы патогенділіктен (адамның ауруына әкелуі екіталай ең төмен қауіп) бастап және 1-ші топтағы патогенділікке (ауыр, оңай таралатын кең таралған ауруларды туындататын ең жоғары қауіп) дейінгі әртүрлі деңгейдегі микроорганизмдермен қауіпсіз жұмыс жасау үшін қажет болатын оқшаулау жағдайлары.

Таза өсірінді (аксениялық өсірінді) (mono sepsis (axenic)) – бірдей микроорганизмдер бар және кез келген басқа организмдермен контаминацияланбаған өсірінді.

Тиісті өндірістік практика
стандартына (GMP)
3-қосымша

Радиофармацевтикалық дәрілік заттар өндірісі

Қағидат

Радиофармацевтикалық дәрілік заттарды өндіру осы Стандарттың I және II бөлімдерінде келтірілген Стандартға сәйкес жүргізіледі. Бұл қосымша радиофармацевтикалық дәрілік заттарды өндіру үшін спецификалық Стандарт белгіленеді.

Кіріспе

1. Радиофармацевтикалық дәрілік заттарды өндіру және оларды пайдалану потенциалды қауіп төндіреді. Қауіптілік деңгейі, жекелегенде, иондаушы сәуленің түріне, сәуленің күшіне және радионуклидтердің жартылай бөліну мерзіміне байланысты. Айқаспалы контаминацияны болдырмауға, радиоактивті материалдардың қалдықтарын сақтауға және қалдықтарды жоюға ерекше көңіл бөлу қажет.

2. Кейбір радионуклидтердің сақталу мерзімдері қысқа болғандықтан, олардың құрамындағы радиофармацевтикалық дәрілік заттарды сапаны бақылау сынақтары аяқталғанға дейін қолданысқа шығаруға болады. Бұл жағдайда шығаруға рұқсат беру тәртібі, қызметкерлердің жауапкершіліктері және сапаны қамтамасыз ету жүйесінің тиімділігін үздіксіз бағалау арнайы шарада нақтылы және толық анықталуы тиіс.

3. Бұл Қосымшаның қолданылу саласы – өнеркәсіптік өндірістердің, ядролық орталықтардың, институттар мен ПЭТ- орталықтардың келесі өнім түрлерін шығару және сапасын бақылау бойынша қызметтері болып табылады:

Радиофармацевтикалық дәрілік заттар;

ПЭТ (позитронды-эмиссиондық томография) арналған радиофармацевтикалық дәрілік заттар;

радиофармацевтикалық дәрілік заттар шығаруға арналған радиоактивтік негіздер;

радионуклидтік генераторлар.

Өндіріс түрі	Бұл Стандарт таратылмайды <*>	Осы Қағиданың I және II бөлімдерінің талаптарын орындау қажет(өндіріс сатысы дайын өнімге жақындаған сайын талаптар күшейе түседі), сәйкес қосымшаларды қоса алғанда			

Радиофармацевти-калық дәрілік заттар ПЭТ арналған радиофармацевти-калық дәрілік заттар Радиоактивті негіздер	Реакторлар мен циклотрон дардың өнімдері1	Химия лық синтез	Тазарту сатылары	Өңдеу, дайындау, дозалау	Асептикалық өндіріс немесе соңғы стерилизация
Радионуклидті генераторлар	Реакторлар мен циклотрондардың өнімдері2	Технологиялық үдеріс (колонканы, генераторды жинау, генераторды қуаттандыру дәне т.б.)			

<*> Нысана және циклотроннан синтез қондырғысына беру жүйесі активті фармацевтикалық субстанцияларды өндірудің алғашқы сатысы ретінде қарастырылуы мүмкін.

1)- Сәулелендірілген радиоактивті нысанадан радионуклидтің радиохимиялық бөлінуі нәтижесінде алынған өнім;

2)- Сәулелендірілген радиоактивті нысанадан аналық радионуклидтің радиохимиялық бөлінуі нәтижесінде алынған өнім.

4. Дайын радиофармацевтикалық дәрілік заттарды өндірушінің активті фармацевтикалық субстанцияны, дайын радиофармацевтикалық дәрілік затты өндірудің технологиялық үдерісінің сипаттамасы болады және осы Стандарттың (I немесе II бөлімі) қандай талаптары түрлі технологиялық операцияларға/ сатыларға таратылатынын көрсетуі керек.

5. Радиофармацевтикалық дәрілік заттарды өндіру радиациялық қауіпсіздік нормаларының талаптарына сәйкес жүргізіледі.

6. Парентеральді енгізуге арналған радиофармацевтикалық дәрілік заттарды өндіру мұндай дәрілік заттардың стерильділігіне қойылатын талаптарға, осы Қағиданың I Қосымшасына сәйкес тиісті жағдайлардағы өндірістің асептикалық Стандартын сақтауға сәйкес жүргізіледі.

7. Радиофармацевтикалық дәрілік заттардың ерекшеліктері мен сапасын бақылау әдістері Қазақстан Республикасының Фармакопиясында немесе бұл дәрілік заттардың тіркеу құжаттамасында белгіленеді.

Клиникалық зерттеулер

8. Клиникалық зерттеулерге арналған радиофармацевтикалық дәрілік заттарды өндіруге осы Қағиданың 13 Қосымшасындағы талаптар қойылады.

Сапаны қамтамасыз ету

9. Радиофармацевтикалық дәрілік заттарды өндіру барысында сапаны қамтамасыз ету олардың спецификалық ерекшеліктеріне, серия көлемінің аздығына және кейбір жағдайларда сапасын бақылаудың аяқталуына дейін оларды медициналық қолдану қажеттілігіне байланысты өте маңызды.

10. Өнімді контаминациядан және айқаспалы контаминациядан қорғау кез келген дәрілік заттарды өндіру кезіндегідей қамтамасыз етіледі. Бірақ бұл жағдайда өндіріс ортасы мен қызметкерлерді иондаушы сәуледен қорғау бойынша қосымша талаптар қойылады. Бұл сапаны қамтамасыз ету жүйесі мейлінше маңызды мәнге ие болады дегенді білдіреді.

11. Бөлмелер мен үдерістерді мониторингілеу деректерін мұқият тіркеу маңызды болып табылады. Бұл деректерді бағалау серияны шығару үдерісінің бөлігі болып табылады.

12. Радиофармацевтикалық дәрілік заттарды өндіру кезінде сапасын бағалауды және валидацияны қажетті көлемде жүргізген жөн. Біліктілік пен валидация бойынша жұмыс көлемін анықтау үшін осы Стандарттың және радиациялық қауіпсіздік талаптарын ерекше назарға ала отырып, қауіптерді басқаруға негізделген тәсіл қолданылады.

Қызметкер

13. Барлық технологиялық операциялар радиациялық қауіпсіздік бойынша арнайы дайындықтары бар қызметкерлермен атқарылады. Радиофармацевтикалық дәрілік заттарды өндіруге, сапасын бақылауға және шығаруға тартылған қызметкер радиофармацевтикалық дәрілік заттардың сапасын қамтамасыз ету жүйесінің ерекшеліктеріне байланысты арнайы дайындықтан өтуі тиіс. Уәкілетті тұлға радиофармацевтикалық дәрілік заттарды шығаруға толығымен жауапты.

14. Радиофармацевтикалық дәрілік заттарды өндіру аймақтарында жұмыс жасайтын қызметкер (жиыстырумен және техникалық қызмет көрсетумен айналысатындарды қоса) үдерістер мен өнімнің ерекшеліктеріне байланысты қосымша дайындықтан өтеді.

15. Егер өндірістік бөлмелер мен қондырғылар зерттеулер жүргізу үшін де қолданылатын болса, онда зерттеуші қызметкерлер осы Стандартды оқиды. Сапаны қамтамасыз ету қызметі өндіріске қауіпті әсерін болдырмау мақсатында зерттеулерге байланысты жұмыстарды тексеріп, оларды жүргізуге рұқсат береді.

Бөлмелер мен құрал-жабдықтар

Жалпы ережелер

16. Радиофармацевтикалық дәрілік заттарды өндіру өндіріс ортасына қойылатын талаптар мен радиациялық қауіпсіздік талаптары орындалатын бақыланатын аймақтарда жүргізіледі. Барлық технологиялық операциялар радиофармацевтикалық дәрілік заттарды өндіруге арналған бөлмелер мен жабдықтарда жүргізіледі.

17. Қызметкерлердің, бастапқы шикізаттардың, материалдардың, радионуклидтердің және басқалардың контаминациясын болдырмау бойынша шаралар қабылдау қажет. Мүмкіндігінше барлық жерлерде жабық немесе оқшау жабдықтарды пайдаланған дұрыс. Ашық түрдегі құрал-жабдықтарды пайдаланғанда немесе құрал-жабдықтарды ашқанда айқаспалы контаминацияны болдырмау бойынша шаралар қабылдау қажет. Қауіптерді бағалау кезінде өндіріс ортасының тазалығы өндірілетін өнімге қойылатын талаптарды қанағаттандыратындай екендігін көрсету керек.

18. Өндіріс аймақтарына кіру киім-кешек алмастыратын бөлме (санитарлық өткізу) арқылы жүзеге асырылады және оған кіруге құқығы бар қызметкерлерге ғана рұқсат етіледі.

19. Радиация деңгейіне, бөлшектер мен микроорганизмдердің шоғырлануына қатысты жұмыс орындары мен өндіріс ортасының мониторингін жүргізу керек. Мониторинг жүргізу тәртібі пайдалануды саралау барысында белгіленеді (PQ).

20. Қолданылатын бөлмелер мен құрал-жабдықтар талапқа сай екендігінің және сараптаудан өткенінің кепілдігі үшін алдын ала техникалық қызмет көрсету, калибрлеу және сараптау өткізу қажет. Бұл жұмыстар дайындалған қызметкерлермен жүргізіледі, ал олардың өткізілгені және алынған нәтижелері құжатпен ресімделеді.

21. Өндірістік аймақты радиациялық ластанудан қорғау бойынша шаралар қабылдау қажет. Радиациялық ластануды тікелей әдіс - дозиметр арқылы немесе жанама – белгіленген тәртіптегі шайынды алу әдісі арқылы бақылауды ұйымдастыру керек.

22. Радиофармацевтикалық дәрілік заттардың сапасын өзгертпеу үшін өніммен жанасатын жабдықтардың беті онымен реакцияға түспеуі, ешнәрсе бөлмеуі және өнімді сіңірмеуі керек.

23. Радиофармацевтикалық дәрілік заттармен жұмыс жүргізілетін бөлмелердің ауасын қайта айналдыруға рұқсат етілмейді, қайта айналдыруды қолдану орынды болатын жағдайлардан басқа кезде. Ауа тарту жүйелерінде қоршаған ортаны радиациялық бөлшектермен және газдармен ластанудан қорғау қарастырылуы керек. Бақыланатын аймақтарда бөлшектер мен микроорганизмдердің контаминациясынан қорғау қарастырылуы тиіс.

24. Ашық өнім орналасқан аймақтарда радиоактивті бөлшектердің тарауын болдырмау үшін қоршаған аймақтарға қатысты кері қысым жасау қажет болуы мүмкін. Сонымен қатар өнімді өндіріс аймағындағымен контаминациядан кейін қорғау қажет. Бұл қысым каскады қағидасы бойынша жұмыс жасайтын кедергілі технологияны және ауа шлюздерін пайдалану арқылы жүзеге асырылады.

Стирильді өнім өндіру

25. Стерильді радиофармацевтикалық дәрілік заттар екі топқа бөлінеді: асептикалық жағдайда шығарылатын дәрілік заттар, және соңғы стерилизациялауға жататын дәрілік заттар. Өндірісте өндіріс ортасының орындалатын операциялардың түріне сәйкес келетін тазалық деңгейі сақталуы қажет. Өнім немесе алғашқы қаптама қоршаған ауамен байланысқа түсетін жұмыс аймағының тазалығына осы Қағиданың І Қосымшасында келтірілген талаптар қойылады.

26. Қысымның ауытқуына, ауа ағымының бағытына және оның сапасына қойылатын талаптарды анықтау үшін қауіпті бағалау әдістері қолданылуы мүмкін.

27. Химиялық синтез қондырғылары орналасқан ыстық камералар, тазарту жүйелері, "желідегі" стерилизациялаушы сүзгі сияқты жабық автоматтандырылған жүйелерде С тобындағы тазалықты қамтамасыз ету жеткілікті. Жабық күйдегі ыстық камераларға сүзілген жоғары дәрежедегі таза ауа берілуі қажет. Асептикалық операциялар А тобындағы аймақта орындалады.

28. Өндіріс басталғанға дейін стерильді құрал-жабдықтар мен компоненттерді (түтікшелер, стерильдейтін сүзгілер) жинау, саңылаусыз жабылған стерильді құтыларға сұйықтықты беру желісін қосу асептикалық жағдайда атқарылуы тиіс.

Құжаттама

29. Радиофармацевтикалық дәрілік заттарды өндіруге қатысты барлық құжаттар жазбаша түрде жасалады, келісіледі, бекітіледі.

30. Бастапқы шикізатқа, қаптайтын материалға, таңбалауға арналған материалға, ауыспалы аралық материалдарға және дайын радиофармацевтикалық дәрілік заттарға қойылатын талаптар спецификацияларда көрсетіледі. Өндіріс барысында қолданылатын және өнім сапасына әсер етуі мүмкін ауыспалы материалдар мен компоненттердің де (қосымша материалдар, нығыздауыштар, стерилизациялайтын сүзгілерге арналған жиынтықтар және басқа) ерекшеліктері бар.

31. Радиофармацевтикалық дәрілік заттар үшін шығарылу кезіңі мен жарамдылық мерзіміндегі ерекшеліктерін қоса алғандағы жарамдылық шегі қойылады (мысалы, радиохимиялық тазалық, көлемді активтілік, радионуклидтік тазалық және салыстырмалы активтілік үшін).

32. Негізгі құрал-жабдықтарды пайдалану, тазарту, залалсыздандыру немесе стерилизациялау, техникалық қызмет көрсету бойынша жазбаларда шараның өткізілу күні мен уақыты, жұмыс жүргізген тұлғаның қолы болуы керек, және, қажет болған жағдайда, өнімнің атауы мен серия нөмірі көрсетіледі.

33. Жазбалар кемінде үш жыл бойы сақталады.

Өндіріс

34. Радиоактивті заттармен айқаспалы ластану немесе материалдарды шатастырып алу қаупін азайту мақсатында түрлі радиофармацевтикалық дәрілік заттарды бір жұмыс орнында (ыстық камерада, ламинарлы аймақта немесе шкафта) бір мезгілде шығаруға рұқсат етілмейді.

35. Осы Қағиданың 11 Қосымшасына сәйкес компьютерленген жүйеге валидацияны қоса алғандағы валидацияға ерекше назар аударылады.

36. Сыни параметрлерді валидацияның жүргізгенге дейін немесе тексеру үдерісінде анықтайды. Бұл кезде тұрақты өндіріс үшін қажетті параметрлердің өзгерулерінің мүмкін болатын шектік мәндерін анықтау қажет.

37. Асептикалық жағдайларда толтырылатын өнімдер үшін, радиациялық қауіпсіздікті қамтамасыз ету мен сүзгілердің стерильділігін сақтауды ескере отырып, жарғақшалық сүзгілердің бүтіндігіне бақылау жүргізеді.

38. Дайын өнімнің радиациялық активтілігін ескере отырып, бастапқы қаптамаға белгі таңбаны өндіріс басталғанға дейін жазады. Стерильді бос жабық құтыларға жекелеген ақпараттары бар белгі таңба толтыру операциясына дейін жазылады, бұл кезде стерильділік бұзылмайды және толтырылған құтыларды көзбен көріп, бақылауға кедергі болып табылмайды.

Сапаны бақылау

39. Кейбір радиофармацевтикалық дәрілік заттар барлық химиялық және микробиологиялық зерттеулер аяқталғанға дейін серия құжаттамасын бағалау негізінде шығарылады және қолданылады.

Радиофармацевтикалық дәрілік заттарды шығаруға рұқсатты ресімдеу толық көлемдегі талдамалық бақылауға дейін және ол аяқталғаннан кейін екі және одан көп сатыда орындалады:

1) тағайындалған тұлғаның серияны өндіру бойынша жазбаларды бағалауы, ол өндіріс жағдайын және радиофармацевтикалық дәрілік заттарды "карантин" дәрежесінде клиникалық бөлімшелерге тасымалдауға рұқсат беруге дейін өткізілген талдамалық бақылауды қамтиды;

2) уәкілетті тұлға құжатта рәсімделетін, негізделетін және бекітілетін талдамалық бақылаудың соңғы нәтижелерін, қалыпты үдерістен барлық ауытқуларды саралағаннан кейін шығаруға рұқсат береді. Егер бақылаудың кейбір нәтижелерін дәрілік затты қолданғанға дейін алу мүмкін болмаса, онда дәрілік затты қолданғанға дейін Уәкілетті тұлға оны шығаруға шартты түрде рұқсат береді және бақылаудың барлық нәтижелері алынғаннан кейін дәрілік затты шығаруға рұқсатты толық ресімдейді.

40. Радиофармацевтикалық дәрілік заттардың көпшілігі қысқа мерзімде қолданылады, бұл радионуклидтердің жартылай ыдырауының қысқа мерзімділігіне байланысты, сондықтан олардың пайдалану мерзімі нақты көрсетіледі.

41. Құрамында ұзақ мерзімде жартылай ыдырайтын радионуклидтері бар радиофармацевтикалық дәрілік заттардың барлық талаптарға сәйкес келуін Уәкілетті тұлға оны шығаруға рұқсат беруді ресімдегенге дейін бақылайды.

42. Активтілік деңгейін қажетті төмендетуді қамтамасыз ету үшін, сынаманы бақылау оны алғаннан кейін бірден жасалмайды. Бақылаудың барлық түрлері, стерильділігін бақылауды қоса, мейлінше жылдам жүргізіледі.

43. Өнімді және бақылау нәтижелерін бағалау тәртібін өнімді жібергенге дейін жазбаша түрде белгілейді.

44. Белгіленген талаптарға сәйкес келмейтін өнім қабылданбайды. Егер материалды қайта өңдеу қарастырылса, ол алдын ала бекітілген шара бойынша орындалады. Дайын өнім бекітілген талаптарға сәйкес келеді, бұл ол шыққанға дейін дәлелденеді. Қайтарылған өнімді қайта өңдеуге жол берілмейді, ол тек радиациялық қалдық ретінде қаралады.

45. Өнім түсірілгеннен кейін пайдалану мерзімі өтпей тұрып оның спецификациясының талаптарына сәйкес келмеуі анықталса, Уәкілетті тұлғаның әрекет ету тәртібі арнайы рәсімде анықталады. Мұндай жағдайлар тексеріледі, келешекте ұқсас жағдайларды болдырмау үшін қажетті алдын алу және түзету шаралары атқарылады. Бұл үдеріс құжатпен ресімделеді.

46. Қажет болған жағдайда медициналық мекеменің жауапты қызметкерін хабардар ету қажет. Бұған қолдау көрсету үшін радиофармацевтикалық дәрілік заттардың қозғалысын бақылау қамтамасыз етіледі.

47. Бастапқы шикізат пен материалдарды бақылау тәртібі бекітіледі. Жеткізушіні таңдаған және бекіткен кезде оның жеткізетін бастапқы шикізаты мен материалдары спецификация талаптарына тұрақты түрде сәйкес келетіндігіне көз жеткізу қажет. Сыни үдерістерге арналған бастапқы шикізат, қапталған материалдар мен қосымша материалдар тек қана бекітілген жеткізушілерден алынады.

Бақыланатын және мұрағаттық үлгілер

48. Ашылмаған радиофармацевтикалық дәрілік заттардың әр сериясынан саны жеткілікті үлгілер алынады, егер қауіпті басқару үдерісінде басқасы белгіленбесе, олар дайын өнімнің жарамдылық мерзімі өткеннен кейінгі алты айдан кем емес уақыт бойы сақталады.

49. Өндірісте қолданылатын бастапқы шикізаттың үлгілері, еріткіштер, газдар мен сулардан басқасы, өнім шығарылғаннан кейін екі жылдан кем емес уақыт сақталады. Бұл мерзім, егер шикізат спецификациясында тұрақтылықтың өте қысқа мерзімі көрсетілсе, қысқартылуы мүмкін.

50. Жеке тапсырыс бойынша немесе аз мөлшерде шығарылған немесе оны сақтау ерекше қиындық тудыратын болса, бастапқы шикізаттың, материалдар мен өнімнің сынамасын алу мен сақтаудың басқа тәртібі уәкілетті органмен келісіліп анықталады.

Сату

51. Радиофармацевтикалық дәрілік заттар үшін дайын өнімді барлық қажетті зерттеулердің нәтижелерін алғанға дейін бақыланатын жағдайда жеткізу мүмкіндігі бар. Бұл кезде сынақтың оң нәтижелері алынғанға және олар Уәкілетті тұлғамен бағаланғанға дейін дәрілік зат медициналық мекемеде қолданылмайтынына кепілдік беріледі.

Терминдер мен анықтамалар

Ыстық камера (hot-cell) – радиоактивті материалдарды шығаруға және олармен жұмыс жасауға арналған экрандалған жұмыс орны. Ыстық камераның изолятор болуы міндетті емес;

Дайындау (preparation) – оған генератордан элюрленген радионуклидті енгізу арқылы, немесе бастапқы радиоактивті ізашарлардың көмегімен медициналық мекемеде жиынтық дайындау. Жинақтар, генераторлар және радиоактивті ізашарлар белгіленген тәртіпте тіркелген;

Радиофармацевтикалық дәрілік заттар – құрамында пайдалануға дайын түрдегі бір радионуклид немесе бірнеше радионуклидтер (радиоактивтік изотоптар) бар дәрілік заттар;

Радиоактивті ізашарлар (radiopharmaceutical precursor) – басқа затты қолданар алдында оған радионуклидтік белгіні енгізуге арналған радиоактивті зат;

Уәкілетті тұлға (Qualified Person) – дәрілік заттарды өндіруші тағайындаған тұлға, ол дәрілік заттардың мемлекеттік тіркеу кезінде белгіленген талаптарға сәйкес келуін қадағалайды және дәрілік заттардың осы Қағиданың талаптарына сәйкес өндірілуіне кепілдік береді. Уәкілетті тұлғаның міндеттері осы Қағиданың I бөлімінің 2 тарауында және 16 Қосымшасында толық сипатталған.

Тиісті өндірістік практика (GMP)
стандартына
6-қосымша

Ескерту. 6-қосымшаға өзгеріс енгізілді – ҚР Денсаулық сақтау министрінің 08.05.2019 № ҚР ДСМ-71 (алғашқы ресми жарияланған күнінен кейін күнтізбелік он күн өткен соң қолданысқа енгізіледі) бұйрығымен.

МЕДИЦИНАЛЫҚ ГАЗДЫ ӨНДІРУ

Қағидат

Дәрілік заттарға жататын газдарды (әрі қарай – медициналық газдар) өндіру тиісті нормативтік құқықтық актілері бойынша жүзеге асырылады. Осы Қосымша газдарды активті фармацевтикалық субстанциялар (әрі қарай - БФС) ретінде өндіруге және медициналық қолдануға арналған газдар (медициналық газдар) өндіруге арналған.

БФС өндіру мен дәрілік препараттарды өндіру арасындағы шектеу әрбір тіркеу құжаттамасында нақты белгіленеді. Әдетте өндіріс сатылары және газдарды тазалау БФС өндіруге жатады. Дәрілік препараттарды өндіруге алғашқы сақталатын контейнерлерден түсетін газдар жатады.

Газдарды өндіру БФС ретінде осы Қағиданың 3 бөлімінің, осы Қосымшаның және осы Қағиданың басқа да тиісті Қосымшаларының талаптарына сәйкес жүзеге асырылады.

Медициналық газдарды өндіру осы Қағиданың 2 бөлімінің, осы Қосымшаның және осы Қағиданың басқа да тиісті Қосымшаларының талаптарына сәйкес жүзеге асырылады.

Төтенше жағдайларда үздіксіз үдерістер, БФС өндіруге арналған бастапқы шикізаттан бастап дәрілік препарат өндірісіне дейін, газдарды аралық сақтау мүмкін емес жерлерде, дәрілік препараттарды өндіру ретінде қарастырылады, және тіркеу дерекнамасында көрсетіледі.

Бұл Қосымша, егер мұндай үдеріс өнеркәсіптік өндіріс болып табылмаса, өндіріске және медицина мекемелерінде медициналық газдар айналысына таратылмайды. Дегенмен, осы Қосымшаның тиісті бөлімдері осы жұмысты ұйымдастыру үшін негіз ретінде пайдаланылады.

Активті фармацевтикалық субстанциялар ретіндегі газдарды өндіру

Активті фармацевтикалық субстанциялар ретіндегі газдар химиялық синтез жолымен немесе табиғи көздерден, қажет болғанда, оларды тазарту жолымен (мысалы, газдарды ауадан бөліп шығаратын зауыттарда) өндірілуі мүмкін.

1. Газдарды осы екі әдіспен алудың технологиялық үдерістерін осы Қағиданың 2 бөлімінің талаптарына сәйкес жүзеге асырған жөн, мұндайда:

1) активті фармацевтикалық субстанциялар үшін бастапқы шикізатқа қойылатын талаптар активті фармацевтикалық субстанциялар – газдарды ауадан бөліп алу әдісіне қолдануға келмейді (алайда өндіруші пайдаланылатын ауаның сапасы белгіленгенге сәйкес келетіндігіне және сыртқы ортадан алынған ауа сапасының өзгерулері БФС ретінде өндірілетін газдардың сапасына ықпалын тигізбейтіндігіне кепілдік берілуі тиіс);

2) сақтау шарттары мен жарамдылық мерзімін (немесе қайталап бақыланатын күні) (осы Қағиданың 2 бөлімі) айғақтау мақсатында қадағаланатын активті фармацевтикалық субстанциялар ретіндегі газдардың тұрақтылығын үздіксіз зерттеуге қойылатын талаптары (осы Қағиданың 3 бөлімі), егер тұрақтылығын алғаш зерттеу деректері ретінде әдебиеттегі деректер пайдаланылған жағдайда, қолданылмайды;

3) бақыланатын және мұрағаттық үлгілерге қойылатын талаптар (осы Қағиданың 2 бөлімі), егер басқаша белгіленбесе, активті фармацевтикалық субстанциялар ретінде газдарға қолданылмайды.

2. Үздіксіз әдіспен өндірілетін (мысалы, ауаны бөлу) активті фармацевтикалық субстанциялар ретіндегі газдардың сапасына тұрақты мониторинг жүргізген жөн. Мониторинг нәтижелерін тенденцияларды бағалауды жүзеге асыруға мүмкіндік беретіндей түрде сақтаған жөн.

3. Бұдан басқа:

1) активті фармацевтикалық субстанциялар ретінде өлшеп құйылған газдарды тасымалдау мен жеткізу жағдайлары медициналық газдар үшін белгіленген талаптарға (осы Қосымшаның 19-21 тармақтары) сәйкес келеді;

2) баллондарды немесе тасымалдайтын криогендік ыдыстарды активті фармацевтикалық субстанциялар ретіндегі газдармен толтыру операцияларын медициналық газдар үшін белгіленген талаптарға (осы

Қосымшаның 22-37 тармақтары), және осы Қағиданың II бөлімінің 9 параграфының талаптарына сәйкес жүргізген жөн.

Медициналық газдарды өндіру

Медициналық газдарды өндіру, әдеттегідей, жабық құрал-жабдықта жүзеге асырылады. Осыған байланысты өндірістік ортадан осы өнімнің контаминациялану қаупі өте аз. Алайда, әсіресе ыдыстарды қайтадан пайдаланғанда контаминациялану (немесе басқа газдармен айқаспалы контаминация) қаупі болады.

4. баллондарға қойылатын талаптарды сондай-ақ баллондар топтарына (жалғамаларына) да қолданған жөн (арнайы контейнерлерде сақтаған және тасымалдаған жағдайларды қоспағанда).

Қызметкер

5. Медициналық газдарды өндірумен және таратумен айналысатын қызметкер өнімнің осы түріне қатысты ерекше, осы Қағидамен тиісінше оқудан өтеді. Қызметкер сыни маңызды аспектілерді және емделушілер үшін ықтимал қауіпті біледі, олар медициналық газдар түріндегі дәрілік препараттар болуы мүмкін. Медициналық газдарды тасымалдайтын көлік жүргізушілері де тиісті бағдарлама бойынша оқытылады.

6. Медициналық газдардың сапасына ықпалын тигізетін мердігерлік қызметкерлер (мысалы, баллондармен немесе клапандармен техникалық қызмет көрсететін қызметкер) де тиісті оқудан өтеді.

Бөлмелер және құрал-жабдық

Бөлмелер

7. Баллондарды және тасымалданатын криогендік ыдыстарды медициналық газдармен жұмыс жасайтын аймақтардан қашық аймақтарда тексеру, дайындау толтыру және сақтау қажет. Осы аймақтар арасында баллондарды (тасымалдайтын криогендік ыдыстарды) алмастыруға тыйым салынады. Алайда, егер медициналық газдарға қойылатын талаптарға сәйкес келсе, ал өндірістік операциялар осы Қағиданың талаптарына сәйкес жүзеге асырылатын болса, басқа газдарды сол бір жерде бақылауға, дайындауға, толтыруға және сақтауға рұқсат етіледі.

8. Алмастырып алу қаупіне жол бермеу үшін медициналық газдарды өндіру, сынақтар жүргізу және сақтау бойынша операциялар жасалатын бөлмелердің ауданы жеткілікті мол болады. Бөлмелерді жоспарлағанда мыналар қамтамасыз етілуі тиіс:

1) әртүрлі газдар үшін таңбаланған бөлек аймақтар;

2) бос баллондарды (тасымалдайтын криогендік ыдыстарды) және өндірістің әртүрлі сатыларындағы (мысалы, "бақылауды күтуде", "толтыруды күтуде", "карантин", "рұқсат етілген", "қабылданбаған", " жөнелтуге дайын") баллондарды (тасымалдайтын криогендік ыдыстарды) бір таңбамен көрсету және бөлек қою.

Бөлудің әртүрлі деңгейіне қол жеткізу үшін пайдаланылатын тәсіл технологиялық үдерістің сипатына, көлеміне және күрделілігіне байланысты. Бөлу шаралары еденге белгі қойылған аймақтар, қалқалар, тосқауылдар, таңбалар және т.б. болуы мүмкін.

9. Сұрыпталғаннан кейін немесе техникалық қызмет көрсеткеннен кейін бос баллондарды/ тасымалдайтын криогендік ыдыстарды және толтырылған баллондарды/тасымалдайтын криогендік ыдыстарды жағымсыз ауа-райы жағдайларынан қорғау үшін шатырлардың астында сақтаған жөн. Толтырылған баллондарды/тасымалдайтын криогендік ыдыстарды олардың пайдаланылу шарттарына жауап беретіндей жағдайларда сақтайды.

10. тіркеу дерекнамасының талаптарына сәйкес келетін ерекше сақтау шарттары қамтамасыз етіледі, мысалы, қатқан жағдайда фазаларға бөлінетін газ қоспалары үшін.

Құрал-жабдық

11. Құрал-жабдық тиісті газдың тиісті контейнерге толтырылуына кепілдік беретіндей жобаланады. Әртүрлі газдар өтетін құбырлар арасында жалғамалар болмайды. Мұндай жалғамалар (мысалы, газ қоспаларын толтыру үшін пайдаланылатын құрал-жабдық) қажет болған жағдайда, біліктілік жолымен, әртүрлі газдардың айқаспалы контаминациясы қаупінің жоқтығына кепілдік беру қажет. Осыған қосымша бөліп тұратын коллекторлар спецификалық жалғама элементтермен жабдықталған. Бөліп тұратын коллекторларды және олардың баллонның клапандарымен жалғамаларын пайдалануға қойылатын талаптар тиісті нормативті құқықтық актілерде белгіленген. Бір өндіріс аймағында әртүрлі

стандарттарға сәйкес келетін жалғамаларды пайдалануды, адаптерлерді пайдаланған кездегідей, мұқият бақылайды, оларды қолдану кейбір жағдайларда толтырудың спецификалық жүйелерін жалғағанда қажет болады.

12. Сақтауға арналған резервуарлар және жеткізуге арналған жылжымалы цистерналар сапасы анықталған газдың бір түріне ғана арналған. Медициналық газдарды және осыған ұқсас медициналық емес газдарды, соңғысының сапасы ең кемінде медициналық газдардың сапасына баламалы болған және осы Қағиданың талаптары сақталған жағдайда бір резервуарда сақтауға немесе тасымалдауға рұқсат етіледі. Мұндай жағдайларда қауіптерді басқару рәсімдері жүзеге асырылады және құжатпен ресімделеді.

13. Медициналық және медициналық емес мақсаттағы коллекторлармен газдарды таратудың жалпы жүйесі газдардың медициналық еместен медициналыққа кері қайтуына жол бермеудің валидацияланған әдісі бар болған жағдайда ғана қолданылады.

14. Бір медициналық газ үшін немесе белгілі бір медициналық газдар қоспасы үшін арнайы арналған толтыру коллекторлары бар. Төтенше жағдайларда медициналық газдарға арналған коллекторларды пайдаланып, егер мұндай мүмкіндік дәлелденген және барлық үдеріс бақылауда болса, басқа медициналық мақсаттарға арналған газдарды толтыруға рұқсат етіледі. Мұндай жағдайларда медициналық емес газдың сапасы, ең кемінде, медициналық газдың талап етілетін сапасына тең болады және осы Қағиданың талаптары сақталады. Толтыру өндірістік циклдер ұйымының қағидаты бойынша жүзеге асырылады.

15. Жөндеу және құрал-жабдықтармен техникалық қызмет көрсету жұмыстары (тазарту мен үрлеп желдету) медициналық газдардың сапасына ықпалын тигізбейді. Атап айтқанда, жөндеуден кейін және герметизациялау жүйелері іске қосылатын техникалық қызмет көрсетуден кейін жүргізілетін шаралар жасалады және құжатпен ресімделеді. Құрал-жабдықтың кез келген контаминациядан бос екендігін көрсету ерекше маңызды болып табылады, ол таратылуға шығарылғанға дейін дайын өнімнің сапасына ықпалын тигізуі мүмкін. Жүргізілген жұмыстардың жазбалары сақталады.

16. Медициналық газдармен жұмыс жасау аймағына цистерналар қайтарылғанда (осы Қосымшаның 12 тармағында көрсетілген жағдайларда, немесе техникалық қызмет көрсету операцияларынан кейін медициналық емес газдарды тасымалдаудан кейін) жүзеге асырылатын рәсімдер жасалады және құжатпен ресімделеді. Мұндай рәсімдерге талдамалық сынақтар қамтылуы тиіс.

Құжаттама

17. Толтырылған баллондардың (тасымалдайтын криогендік ыдыстар) әрбір сериясының дерекнамасына енгізілген деректер әрбір толтырылған баллондар үшін толтырудың тиісті сатыларының барлық негізгі параметрлері жөніндегі ақпараттың қадағалануын қамтамасыз етеді. Серияға қатысты жазбаларда (серияға дерекнама), әдеттегідей, келесі ақпарат бар:

1) өнімнің атауы;

2) серия нөмірі;

3) толтыру операцияларының жүргізілген күні және уақыты;

4) үдерістің маңызды кезеңдерін (мысалы, желіні тазарту, бастапқы шикізатты және материалдарды алу, толтыру желісін дайындау, толтыру және т.б.) орындайтын қызметкер;

5) осы Қосымшаның 22 тармағына сәйкес, оның статусын (толтыруға рұқсатын) қоса, толтыру операциялары үшін газ(дар)дың серия(лар)ының нөмір(лер)іне сілтеме;

6) пайдаланылған құрал-жабдық (мысалы, толтыру коллекторы);

7) әрбір ыдыстың идентификациялық деректерін және оның геометриялық көлемін қоса, толтыру операциясына дейінгі баллондар/тасымалдайтын криогендік баллондар саны;

8) толтыруға дейін орындалған операциялар (осы Қосымшаның 30 тармағын қараңыз);

9) стандартты жағдайларда толтыру операциыяларын жүргізудің дұрыстығын айғақтау үшін қажетті негізгі параметрлер;

10) баллондардың/тасымалдайтын криогендік ыдыстардың толтырылғанына кепілдік беретін тиісті зерттеу нәтижелері;

11) сериялар заттаңбасының үлгісі;

12) дәрілік заттың спецификациясы және сапасын бақылау бойынша сынақтардың нәтижелері (сынақтар барысында пайдаланылған құрал-жабдықтардың калибровкасының ағымдағы жағдайына сілтемені қоса);

13) қабылданбаған баллондардың/тасымалдайтын криогендік ыдыстардың саны, олардың идентификациялық деректері және қабылданбау себептері келтірілген;

14) Барлық мәселелер мен ауытқулар жөніндегі нақты мәліметтер, толтыру нұсқаулығынан кез келген ауытқуға бекітілген рұқсат;

15) Сериясын шығаруға, күніне және қол қоюына Уәкілетті тұлғаның рұқсаты.

18. Медициналық мекемелерде резервуарларды толтыруға арналған газдың әрбір сериясына дерекнама сақталады. Осы дерекнаманың болуына қойылатын талаптар нормативті құқықтық актілер талаптарына байланысты, бірақ, әдеттегідей, келесі ақпаратты қамтиды:

1) өнімнің атауы;

2) серия нөмірі;

3) сериясы таратуға рұқсат етілген ыдыстардың (цистерналардың) идентификациялық нөміріне сілтеме;

4) толтыру операциясының күні және уақыты;

5) ыдыстарды (цистерналарды) толтырған қызметкер;

6) газдар алынған ыдыс (цистерна) жөнінде ақпарат, толтыру үшін пайдаланылған газ жөнінде ақпарат;

7) толтырудың барлық маңызды бөлшектері туралы мәліметтер;

8) дайын дәрілік затқа спецификация және сапасын бақылау нәтижелері (сынақтар барысында пайдаланылған құрал-жабдықтар калибровкасының ағымдағы жағдайына сілтемені қоса);

9) барлық мәселелер мен ауытқулар жөніндегі нақты мәліметтер, толтыру жөніндегі нұсқаулықтардан кез келген ауытқуға бекітілген рұқсат қағаз;

10) сериясын шығаруға, күніне және қол қоюына Уәкілетті тұлғаның рұқсаты.

Өндіріс

Криогендік және сұйытылған газды тасымалдау және жеткізу

19. Криогендік және сұйылтылған газдарды, орнынан ауыстырар алдындағы бақылауды қоса, алғашқы сақталған жерінен тасымалдауды мүмкін болатын контаминацияға жол бермеу мақсатында жасалған валидацияланған рәсімдерге сәйкес жүзеге асырады. Газдарды орнынан тасымалдайтын құбырлар кері клапанмен немесе басқа да тиісті құрылғылармен жабдықталуы тиіс. Иілгіш жалғамалар, стационарлық емес жалғама шлангілер және жалғауға арналған заттар пайдаланылу алдында тиісті газ ағынымен шайылады.

20. Резервуарларды және цистерналарды толтыру үшін пайдаланылатын шлангілер осы өнім үшін арнайы жалғамаларға арналған заттармен жабдықталған. Резервуарларды және цистерналарды іске қосуға мүмкіндік беретін адаптерлерді пайдалану тиісінше бақыланады.

21. Газдарды сапа деңгейі осыған ұқсас газдары бар резервуарларға беру берілетін газдың сапасына сынақтардың оң нәтижелері бар болған жағдайда жүзеге асырылады. Үлгі-нұсқа берілетін газдан да, сонымен қатар газды беру аяқталғаннан кейін резервуардан да іріктеп алынуы мүмкін.

Баллондарды және тасымалдайтын криогендік ыдыстарды толтыру және таңбалау

22. Баллондарды және тасымалдайтын криогендік ыдыстарды толтыру алдында газ(дар)дың серия(лар)ы спецификацияларға сәйкес идентификацияланады және бақыланады және толтыру үшін рұқсат беріледі.

23. Осы Қосымшаның "Қағидат" бөлімінде анықтамасы берілген үздіксіз үдерістер жағдайында газдың спецификациясына сәйкестігін қамтамасыз ету үшін өндірісті бақылаудың тиісті нүктелері белгіленеді.

24. Баллондар, тасымалдайтын криогендік ыдыстар және клапандар белгіленген техникалық спецификацияларға және тіркеу дерекнамасының талаптарына жауап береді. Олар бір медициналық газға немесе медициналық газдардың белгілі бір қоспаларына ғана арналады. Баллондар тиісті стандарттар бойынша түрлі түсті таңбаларды пайдаланып таңбаланады. Контаминациялардан тиісінше қорғауды қамтамасыз ету үшін баллондар ағындардың кері бағытына жол бермеу механизмдері бар ең төмен қысымды ұстайтын клапандармен жабдықталады.

25. Баллондар, тасымалдайтын криогендік ыдыстар және қақпақшалар өндірісте пайдаланар алдында тексеріледі және оған тиісінше қызмет көрсетіледі. CE таңбасы бар медициналық бұйымды пайдаланған кезде техникалық қызмет көрсету өндірушінің нұсқаулығына сәйкес жүзеге асырылады.

26. Тексеру және техникалық қызмет көрсету операциялары дәрілік препараттың сапасына және қауіпсіздігіне теріс ықпалын тигізбейді. Баллондарды гидростатикалық қысыммен сынау үшін пайдаланылатын су ең кемінде ішуге сапалы болып табылады.

27. Контаминацияның жоқтығына кепілдеме беру үшін клапанды орнатқанға дейін баллондардың ішкі жағдайы су қалдықтарының және басқа контаминанттардың жоқтығын көзбен қарап көру керек болады. Бұл операция тексерудің жіне техникалық қызмет көрсетудің бір бөлігі ретінде жасалады. Ол мынадай жағдайларда жүзеге асырылады:

- медициналық газдар үшін алғаш пайдаланылатын жаңа баллондар;
- гидростатикалық қысыммен сынақ немесе клапан демонтажымен баламалы сынақ жүргізуден кейін;
- клапанды әр алмастырған сайын.

Орнатылғаннан кейін клапан кез келген контаминацияға жол бермеу үшін жабық күйінде болады. Кез келген күмән пайда болған жағдайда баллонның ішкі жағдайына қатысты клапанды қайта құрастырады, ал баллон контаминацияның жоқтығына сенімділігін қамтамасыз ету үшін ішін тексеруге тартылады.

28. Дәрілік препараттарды өндіруші техникалық қызмет көрсетуге және баллондарды, тасымалдайтын криогендік ыдыстарды және клапандарды жөндеу жауапкершілігін мойнына алады. Келісімшарт бойынша осы жұмыстарды бұған бекітілген орындаушылар ғана атқарады. Мұндай жұмыстарды орындаудың техникалық жағдайлары көрсетілген келісімшарттар бар. Олардың тиісті стандарттарды орындаудағы сенімділігін қамтамасыз ету үшін келісімшартты орындаушылар аудитін жүргізеді.

29. Баллондардың, тасымалдайтын криогендік ыдыстардың және клапандардың қадағалануын қамтамасыз етуге мүмкіндік беретін жүйе бар.

30. Толтыру операцияларының алдындағы тексерулер мыналарды қамтиды:

1) баллондар жағдайында, белгіленген рәсімдер бойынша әрбір баллон үшін артық қалдық қысымның бар-жоқтығын тексеру:

- егер баллон ең төмен қысымды ұстап тұратын клапанмен жабдықталса, онда артық қалдық қысымның бар екендігін айғақтайтын дабыл болмаған жағдайда клапанды тексеру жүргізіледі; егер клапан функциясын дұрыс атқармаса, баллон техникалық қызмет көрсетуге жөнелтіледі;
- егер баллон ең төмен қысымды ұстап тұру клапанымен жабдықталмаса және және баллонда артық қалдық қысым байқалмаса, мұндай баллон сумен немесе басқа заттармен контаминациясының жоқ екендігін тексеру мақсатында қосымша сынақтар жүргізуға жөнелтілуі тиіс; қосымша шараларға баллондардың ішкі жағдайын көзбен тексеру жатады, ол валидацияланған әдісті пайдаланып тазартылғаннан кейін жүргізіледі;

2) бұдан бұрынғы серияларында идентификациялық заттаңбалардың жоқ екендігіне кепілдік беру үшін тексеру;

3) өнімнің бүлінген идентификациялық заттаңбаларының барлығы алып тасталынған және ауыстырылғанын тексеру;

4) қуысты, дәнекерлеуден күйген жерлерін, басқа да бүлінулерді және майлармен контаминациялануын анықтау мақсатында, әрбір баллонды, тасымалдайтын криогендік ыдысты және клапанды сыртынан көзбен тексеру, қажет болған жағдайда тазарту;

5) әрбір баллонның немесе тасымалдайтын криогендік ыдыстың қысқа құбырлық жалғамаларының толтырылатын газды жалғау типіне сәйкестігін тексеру;

6) клапанға (мезгіл-мезгіл тексеру жүргізілетін клапандар үшін) жүргізілетін келесі сынақ күнін тексеру;

7) тиісті нормативтік құқықтық актілермен талап етілетін барлық қажетті сынақтарды жүргізуге кепілдік беруді қамтамасыз ету үшін баллондарды немесе тасымалдайтын криогендік ыдыстарды тексеру (мысалы, гидростатикалық қысыммен немесе баламалы сынақпен тексеру), және осы сынақтардың нәтижелерінің растығын тексеру;

8) әрбір баллонның түрлі түсті таңбасының тіркеу дерекнамасымен сәйкестігін тексеру (тиісті нормативті құқықтық актілерге сай түрлі түсті кодтау).

31. Сериялар өлшемі толтыру операцияларына байланысты анықталады.

32. Қайта құюға оралатын баллондар, контаминация қаупін барынша азайту мақсатында, тіркеу дерекнамасының талаптары бойынша мұқият дайындалады. Айдау және (немесе) үрлеу әдістемелері валидацияланады.

Сығылған газдар үшін толтырудың 200 бар қысымында қоспалардың теориялық мөлшері 15YC-де миллионға шаққанда 500-ден аспайтын көлем бөлігін құрайды. Басқа қысымдар үшін баламалы мәндер белгіленеді.

33. Қайта құюға оралатын тасымалдайтын криогендік ыдыстар, контаминация қаупін барынша азайту мақсатында, тіркеу дерекнамасында сипатталған рәсімдер бойынша мұқият дайындалады. Атап айтқанда, қалдық қысымдары жоқ тасымалдайтын ыдыстар валидацияланған әдісті пайдаланып дайындалады.

34. Әрбір баллонның/тасымалдайтын криогендік ыдыстың дұрыс толтырылуына кепілдік беруді қамтамасыз ету үшін тиісті тексерулер жүргізеді.

35. Алғаш ашылғаны бақыланатын қондырғыны орналастырғанға дейін әрбір толтырылған баллонның ішіндегісінің кеміп қалмағаны тиісті әдіспен тексеріледі. Пайдаланылатын бақылау әдісі баллон клапанының келте құбыры сыртының контаминациясына әкелмейді, және мүмкіндігінше, мұндай тексеру сапаны бақылауға арналған барлық үлгілерді таңдап алғаннан кейін жүзеге асырылады.

36. Толтырылғаннан кейін контаминациядан қорғау үшін баллон клапандарының келте құбыры қалпақшалармен жабылады. Баллондарға және тасымалдайтын криогендік ыдыстарға алғаш ашылғаны бақыланатын құрылғы орналастырылады.

37. Әрбір баллон немесе тасымалдайтын криогендік ыдыс заттаңбалар жәрдемімен таңбаланады. Серия нөмірі және жарамдылық мерзімі бөлек заттаңбада көрсетіледі.

38. Медициналық газдарды екі немесе одан көп әртүрлі газдарды араластыру жолымен өндіргенде (баллондарды тікелей толтыруға арналған желілерде) араластырудың валидацияланған әдісі пайдаланылуы тиіс, ол газдардың әрбір баллонда тиісінше араластырылғанына және қоспаның гомогенділігі қамтамасыз етілгеніне кепілдік береді.

Сапаны бақылау

39. Медициналық газдың әрбір сериясы (баллондар, тасымалдайтын криогендік ыдыстар, медицина мекемелеріндегі резервуарлар) тіркеу дерекнамасына сәйкес бақыланады және шығаруға Уәкілетті тұлғадан рұқсат алынады.

40. Жүргізілетін сынақтың көлемін және үлгіні таңдау жоспары баллондарға қатысты келесі талаптарға жауап береді (егер тіркеу дерекнамасында басқаша белгіленбесе):

1) егер бір ғана медициналық газ баллондарға бір мезгілде бірнеше баллон жалғасатын коллекторды пайдаланып толтырылатын болса, ең кемінде, түпнұсқаға сай екендігін анықтау және мөлшерін белгілеу үшін бір баллоннан алынған газ бақыланады; коллекторға қосылған баллондарды алмастырғанда толтырудың бір айналымынан үлгілер алынады;

2) егер белгілі бір уақыт аралығында бір өндірістік айналым шегінде баллондарға бір ғана медициналық газ толтырылса, онда, толтырудың әрбір үздіксіз айналымында түпнұсқаға сай екендігін анықтау және мөлшерін белгілеу үшін, ең кемінде, бір баллон тексерілуі тиіс. Толтырудың үздіксіз айналымының үлгісі бір құрал-жабдықты және ыдысқа құйылған газдың бір сериясын пайдаланып бір смена ішінде және бір қызметкермен өндіру болып табылады;

3) егер медициналық газ бөліп тарататын бір коллектордан екі немесе одан көп әртүрлі газдарды араластыру жолымен дайындалатын болса, онда газ қоспасының барлық компоненттерінің түпнұсқаға сай екендігін анықтау және мөлшерін белгілеу үшін әрбір баллоннан алынған газ тексеріледі. Қосымша заттарға (олар бар болған жағдайда) қатысты дұрыстығын сынау толтыру айналымының ішінен бір баллонға ғана (немесе толтырудың әрбір үздіксіз айналымы үшін) жасалуы мүмкін. Баллондардың аз мөлшері толтырудың валидацияланған автоматтандырылған жүйесін пайдаланған жағдайда сынаққа алынады;

4) толтыруға дейін араластырылатын газдарға қатысты, толтыру үшін пайдаланылатын газдар қоспасын үздіксіз бақылау жүзеге асырылатын желілерде, бір газбен толтыруға қатысты қағидаттарды орындаған жөн.

Толтыру сатысына дейін араластырылатын газдарға қатысты, желілерде толтыру үшін пайдаланылатын газдар қоспасын үздіксіз бақылау болмаған жағдайда, араластырылуы баллондарда жүргізілетін газдар үшін де сол қағидаттарды ұстанған жөн.

Егер басқаша белгіленбесе, судың бар-жоқтығына сынақ жасалады.

Сапаны қамтамасыз етудің, ең кемінде, осындай деңгейі бар болғанда үлгілерді іріктеудің және сынақтардың басқа әдістемелері пайдаланылуы мүмкін.

41. Тасымайдайтын криогендік ыдыстардың қорытындылаушы сынақтары, егер тіркеу дерекнамасында басқаша қарастырылмаса, әрбір ыдыстың түпнұсқаға сай екендігін анықтауға және мөлшерін белгілеуге

арналған сынақтарды қамтиды. Егер қайтадан толтыру алдында қалдық газдың сыни сипаттамасы өзгеріссіз қалғанын көрсеткен жағдайда ғана, серия бойынша ішінара іріктеп тексеру пайдаланылуы мүмкін.

42. Жеткізілуге жөнелтілген цистернаның ішіндегі заттың сапасын айғақтайтын құжат болған жағдайда, пайдаланылатын жердегі арнайы цистернадан (медициналық мекемелердегі резервуарлар немесе тасымалдайтын криогендік ыдыстар) тұтынушылардың криогендік ыдысына қайтадан толтырылғаннан кейінгі үлгілерге сұрыптау жүргізу қажет емес. Алайда мұндайда жүйелі қайталап толтырылғаннан кейін ыдыстардағы газдың сапасы белгіленген деңгейде сақталатындығын көрсеткен жөн.

43. Егер құжаттамада қарастырылмаса, өнімдер сериясының бақыланатын және мұрағаттық үлгілерін сақтау қажет емес.

44. Егер тұрақтылығын алғаш зерттеу библиографиялық деректермен алмастырылса, тұрақтылығына әрі қарай зерттеу жүргізудің қажет жоқ.

Газдарды тасымалдау

45. Толтырылған газ баллондары және тасымалдайтын криогендік ыдыстар тасымалдану кезінде қорғалады, атап айтқанда, тапсырыс берушіге әрі қарай пайдалану шарттарына сәйкес келетін таза күйінде жеткізіледі.

Терминдер және анықтамалар

Амбулаторлық криогендік ыдыс (home cryogenic vessel): Сұйылтылған оттегіні сақтау үшін және пациенттің үйінде газ тәрізді оттегіні пайдалану үшін құрастырып жасалған тасымалдайтын термиялық оқшау контейнер.

Баллон (cylinder): Сығылған, сұйылтылған немесе еріген газға ыңғайлап жасалған, атмосфералық қысымда және бөлме температурасында газдың өздігінен ағуын реттеу үшін бейімдеп жабдықталған, әдетте цилиндр пішінді болатын контейнер.

Газ (gas): 1,013 бар қысымда және + 200С температурада толық газ күйінде болатын және +500С-де олардың буларының қысымы 3 бардан асып кететін зат немесе заттар қоспасы.

Активті фармацевтикалық субстанция ретіндегі газ (active substance gas): Дәрілік препаратты өндіру үшін активті фармацевтикалық субстрат ретінде пайдалануға арналған газ.

Баллондар тобы (жалғама) (cylinder bundle): бірге жиналған және бекітілген, тарататын коллектор арқылы қосылған және біртұтас ретінде пайдаланылатын және тасымалданатын баллондар.

Гидростатикалық қысыммен сынақ (hydrostatic pressure test): баллондардың немесе резервуарлардың жоспарланған жоғары қысымға шыдамдылығын тексеруге арналған ұлттық және

халықаралық нормалар талаптарына сәйкес қауіпсіздігін қамтамасыз ету мақсатында жүргізілетін сынақ.

Клапан (valve) – контейнерді ашуға және жабуға арналған қондырғы.

Қалдық қысымды ұстап қалатын клапан (minimum pressure retention valve): Баллонға орналастырылған және баллонның ішкі аумағының контаминациясына жол бермеу мақсатында атмосфералықтан жоғары болатын қысымды пайдаланылған баллонда ұстап тұратын клапан.

Контейнер (container) – медициналық газбен тікелей жанасып тұратын криогендік ыдыс (бак, цистерна немесе басқа типті мобильді криогендік ыдыс) баллон, баллондар жалғамасы немесе медициналық газбен тікелей байланысып тұрған кез келген басқа қаптама.

Криогендік газ (cryogenic gas) – 1,013 бар қысымда 1500С-ден төмен температурада сұйылатын газ.

Қоспалардың ең жоғары теориялық қалдық деңгейі (maximum theoretical residual impurity): Толтырар алдында баллонды алдын ала өңдегеннен кейін кері ағуы мүмкін қалған газдардан алынған газ тәрізді қоспа.

Қоспалардың ең жоғары теориялық деңгейін есептеу кемшіліксіз деп болжам жасалған сығылған газдар үшін ғана маңызды болады.

Медициналық газ (medicinal gas) – дәрілік препарат болып табылатын кез келген газ немесе газдардың қоспасы.

Кері клапан (non-return valve) – ағынның бір бағытта өтуіне мүмкіндік беретін клапан.

Айдау (evacuate) –контейнерден/ жүйеден қалдық газды 1,013 бардан аз қысымға дейін вакуумның жәрдемімен жою.

Тасымалдайтын криогендік ыдыс (mobile cryogenic vessel): Заттарды сұйық күйінде сақтауға арнап құрастырылған тасымалдайтын термиялық оқшау контейнер. Осы Қосымшаның мәнмәтінінде бұл термин "цистерна" (tanker) түсінігіне қосылмайды.

Үрлеу (purge) – контейнерден/жүйеден

қалдық газды пайдаланылатын газ жәрдемімен қысымды ең алдымен айдап шығару, әрі қарай қысымды 1,013 барға дейін түсіру жолымен жою .

Ауаны бөлу (air separation) – атмосфералық ауадан оны құрайтын газдарды криогендік температураларда фракциялық дистилляция жолымен бөлу.

Тарататын коллектор (manifold): бір немесе одан да көп контейнерлерді бір мезгілде босату немесе толтыруға арнап құрастырылған құрал-жабдық немесе құрылғы.

Резервуар (tank) – сұйылтылған немесе криогендік газды сақтауға арналған, сондай-ақ "стационарлы криогендік ыдыс" (fixed cryogenic vessel) деп аталатын стационарлы термиялық оқшау контейнер.

Қысымды түсіру (vent) – контейнерден /жүйеден қалдық газды 1,013 бар шамасына дейін контейнерді/жүйені атмосфералық ауамен жалғау арқылы жоятын операция.

Сығылған газ (compressed gas) – минус 500С-ден жоғары температурада толық газ күйінде қалатын, тасымалдау мақсатында қысыммен құйылған газ.

Сұйылтылған газ (liquefied gas) – минус 500С-ден жоғары температурада ішінара сұйық немесе қатты күйінде қалатын, тасымалдау мақсатында құйылған газ.

Цистерна (tanker) – осы Қосымшаның мәнмәтінінде – сұйылтылған немесе криогендік газды тасымалдау үшін көлік затына орналастырылған термиялық оқшау контейнер.

Тиісті өндірістік практика стандартына (GMP)
7-қосымша

ӨСІМДІК ТЕКТЕС ДӘРІЛІК ПРЕПАРАТТАРДЫ ӨНДІРУ

Қағидат

Өсімдік тектес дәрілік препараттардың шығу тегі күрделі және сипаттамалары әртүрлі, осыған байланысты оларды өндірген кезде бастапқы материалдарды, сақтау шарттарын және қайта өңдеуді бақылау маңызды рөл атқарады.

Өсімдік тектес дәрілік препараттарды өндірген кездегі бастапқы материалдар өңделмеген өсімдіктер, өсімдік шикізаты немесе аралық өнімдер болып табылады. Өсімдік шикізатының қажетті сапасы бар, ал бұл деректерді растайтын мәліметтер өсімдік тектес дәрілік препараттарды өндірушіге беріледі. Өсімдік шикізатының сапасының тұрақты болуын қамтамасыз ету үшін оны алу (өсіру) тәсілі туралы барынша

егжей-тегжейлі ақпарат керек. Тұқымдарды іріктеу, өсіру шарттары және түсімді жинау өсімдік шикізаты сапасының маңызды аспектілері болып табылады және дайын дәрілік препараттың сапасының тұрақты болуына әсер етеді. Тиісінше өсіру және өсімдіктерді жинау Стандарты бойынша сапаны қамтамасыз ету тиісті жүйесіне қатысты ұсынымдар HMPC құжатында келтірілген (TheCommitteeonHerbalMedicinalProducts – Дәрілік заттар жөніндегі Еуропалық агенттіктің Өсімдік тектес дәрілік препараттар жөніндегі комитеті) " GuidelineonGoodAgriculturalandCollectionPracticeforstartingmaterialsofherbalorigin" ("Тиісінше өсіру және өсімдік тектес бастапқы шикізатты жинау Стандарты жөніндегі нұсқаулық").

Бұл қосымшаөсімдік тектес барлық бастапқы материалдарға қолданылады: дәрілік өсімдіктер, өсімдік шикізаты және өсімдік шикізатынан жасалған аралық өнімдер.

Түрлі Стандартды, соның ішінде өсімдік тектес дәрілік препараттар өндірісіне қатысты осы Қағиданы қолдану суреттемесі кестеде келтірілген.

Өсімдік тектес дәрілік препараттар өндірісіне қатыстытүрлі

Стандартды қолдануды көрсететін кесте

Жұмыстардың түрі	**Тиісінше өсіру және жинау қағидасы (GACP)**	**Осы Қағиданың II бөлімі**	**Осы Қағиданың I бөлімі**
Өсімдіктерді, балдырларды, саңырауқұлақтарды және қыналарды өсіру және жинау, экссудаттарды (бөліністерді) жинау			
Өсімдіктерді, балдырларды, саңырауқұлақтарды, қыналарды және экссудаттарды(бөліністерді) кесу және кептіру*			
Өсімдіктерді сығу және ажырату**			
Экссудаттарды ұсақтау, өңдеу, өсімдіктерден алынған экстракция, өсімдік субстанцияларын фракциялау, тазалау, концентрациялау немесе ферменттеу			
Дәрілік препараттың қапамасын қоса, дәрілік форманы алу үшін ары қарай өңдеу			

Ескертпелер:

* Өндірушілер бұл сатылардың белгіленген талаптарға сәйкес жүзеге асырылатынына кепілдік береді. Бастапқы сатылар үшін өсімдік тектес бастапқы материалдар үшін өсіру және жинау тиісті практикасының стандарттары қолданылады (GACP). Осы Қағида кесу мен кептірудің өндірістік сатыларына қолданылады.

** Өсімдіктерді сығу мен ажырату сатыларына қатысты (егер бұл жұмыстар бекітілген спецификациялар аясында өнімнің сапасын сақтау мақсатында дайындау операциясының ажырамас бөлігін құрауы қажет болса) егер өсіру GACP-ке сәйкес жүзеге асырылса, оларды дайындау жағдайындажүргізу тиімді болып саналады. Бұл талаптарды ерекше ретінде қарастыру керек және тіркеу дерекнамасының құжаттарында негіздеу қажет. Дайындау жағдайында жүзеге асырылатын мұндай жұмыстар үшін осы Қағиданың Қағидаттеріне сәйкес тиісті құжаттаманы, бақылауды және валидацияны қамтамасыз ету қажет. Қадағалау органдары осы Қағидаға сәйкес келуді бағалау мақсатында мұндай жұмыстарды инспекциялауды жүргізе алады.

Орын-жайлар және жабдықтар

Сақтау аумақтары

1. Өсімдік шикізаты жеке аумақта сақталады. Бұл аумақтар жәндіктер мен жануарлардың, әсіресе кеміргіштердің кіріп кетуінен қорғалған. Ферментация немесе өңездің өсуін, сондай-ақ айқаспалыконтаминацияны болдырмас үшін өсімдік шикізатымен бірге келетін кез келген осындай жануарлар мен микроорганизмдердің таралуының алдын алуға тиімді шаралар қабылданады және пайдалануға рұқсат етілген өсімдік шикізаты мен келіп түскен өсімдік шикізатының карантині үшін бөлініп берілген аумақтарды пайдалану керек.

2. Сақтау аумағы жақсы желдетіледі. Қаптамаларды орналастыру тәртібі ауаның еркін айналымына кедергі келтірмейді.

3. Сақтау аумағының, әсіресе шаң түзілетін жерлердің тазалығына және тиісінше қызмет көрсетілуіне ерекше назар аударылады.

4. Бастапқы материалдар мен өсімдік тектес препараттарды сақтау үшін ылғалдылыққа, температураға және жарықтан қорғауға қатысты ерекше жағдайлар қажет; мұндай жағдайларды қамтамасыз ету және бақылау керек.

Өндірістік аумақ

5. Сынамаларды іріктегенде, өлшегенде, араластырғанда және өсімдік шикізаты мен аралық өніммен шаңның түзілуімен қатар жүретін басқа да технологиялық операциялар жүргізгенде тазалықты ұстап тұруға, сондай-ақ айқаспалы ластануды болдырмауға қатысты ерекше шаралар (шаңды кетіру, арнайы орын-жайлар бөлу және т.б.) қолданылады.

Құжаттама

Бастапқы шикізатқа қатысты спецификациялар

7.Өсімдік тектес дәрілік препараттарды өндірушілер осы Қағидаға және тіркеу дерекнамасына (осы қосымшаның кестесіне сәйкес) сәйкес өндірілген өсімдік тектес бастапқы материалдарды ғана пайдаланатындарына сендіреді. Өсімдік тектес дәрілік препараттарды өндірушілердің өздері немесе олардың тапсырмасымен жүргізілген өсімдік тектес бастапқы материалдарды жеткізушілер аудитіне қатысты түбегейлі құжаттама бар. Өсімдік шикізатына қатысты жүргізілген аудит нәтижелері бастапқы материалдар сапасы үшін негіз болып табылады. Өсімдік шикізатын/препаратын жеткізушілер өсімдіктерді тиісті өсіру және жинау қағидасына (GACP) сәйкес жұмыс істейтініне өндіруші көз жеткізіп алуы тиіс.

8. Осы Қағиданың I бөлігінде (4 тарау) белгіленген талаптарға сәйкес келу үшін өсімдік шикізатына/ препаратына арналған спецификацияға мыналарды енгізу керек:

- бинарлық жүйеге сәйкес өсімдіктің ғылыми атауы (тегі, түрі, қосалқы түрлері/әртүрлілігі, сондай-ақ авторлары (мысалы, Линней); қажет болғанда сұрыптың атауы және хемотипиялық әртүрлілігі сияқты басқа да тиісті ақпаратты беру керек;
- өсімдіктің шығу тегі туралы осы тектес деректер (өнімнің немесе өскен елі немесе аймағы, дайындау уақыты және тәсілі, ықтималды пайдаланылған пестицидтер, болуы мүмкін радиоактивті ластанулар және т.б.);
- өсімдіктің қандай бөліктері пайдаланылатыны туралы мәліметтер;
- егер кептірілген өсімдіктер пайдаланылса, кептіру тәсілі туралы ақпарат;
- өсімдік шикізатын сипаттау, сондай-ақ оның макро-және микроскопиялық зерттеулер деректері;
- қажет болғанда белгілі емдік белсенділігі немесе маркері бар ингредиенттер үшін түпнұсқалыққа жүргізілетін сынақтарды қоса, түпнұсқалыққа жүргізілетін қажетті сынақтар туралы деректер. Егер өсімдік шикізатын фальсификациялауға/алмастыруға болатын болса, онда спецификалықдифференциялайтын сынақтар қажет. Түпнұсқалығын анықтау үшін салыстыруға арналған түпнұсқалық дәлдіктегі үлгі қолда болу қажет;
- фармакопеялық талаптарға сәйкес анықталатын өсімдік шикізатындағы ылғал мөлшері;
- белгілі емдік белсенділігі компоненттерді немесе егер қажет болса, маркерлерді сандық анықтау әдістемелері; пестицидтермен ықтималды контаминациялауды анықтауға жарамды әдістержәне фармакопеялық талаптарға сәйкес тиімділік шектері немесе фармакопеялық талаптар болмағанда егер басқасы негізделмесе, тиісті валидацияланған әдіс;
- афлатоксиндерді, басқа дамикотоксиндерді және паразиттермен инвазияны қоса, зеңдік және/немесе микробтық контаминацияны анықтау жөніндегі сынақтар әдістемелері, сондай-ақ егер қажет болса, жол берілетін шектер;
- уытты металдардың, сондай-ақ егер қажет болса, ықтималды контаминанттар мен қоспалардың болуына жүргізілетін сынақтар әдістемесі;
- егер қажет болсабөгде материалдардың болуына жүргізілетін сынақтар әдістемесі;
- фармакопеялық талаптарға сәйкесбақылаудың басқа түрлері.

Зеңдік және/немесе микробтық контаминацияны немесе басқа инвазияны төмендету үшін жүргізілген кез келген өңдеуді құжатпен ресімдейді. Өңдеу үдерісі мен сынақтар, сондай-ақ қалдық контаминацияның шектік мәндері туралы егжей-тегжейлі мәліметті қамтитын спецификациялар мен әдістемелер қолда болуы тиіс.

Технологиялық нұсқаулықтар

9. Технологиялық нұсқаулықтарда тазалау, кептіру, ұсақтау және себу сияқты өсімдік шикізатымен жүзеге асырылатын түрлі операциялар, сондай-ақ үзінділер немесе бөлшектер көріністерінің өлшемін бақылау үшін пайдаланылатын әдістер мен кептіру температурасы және ұзақтығы туралы деректер сипатталады.

10. Өсімдік шикізаты бар әрбір ыдыстың қандай да бір фальсификация/алмастыруды немесе металл не шыны кесіндісі, жануарлардың қалдықтары немесе олардың экскременттерісияқты бөгде материалдардың, тастар, құм және т.б., немесе іріп-шіру белгілерінің болуын табу мақсатында тексерілгеніне кепілдік беретін жазбаша нұсқаулықтар мен жазбалар бар.

11. Технологиялық нұсқаулықтарда рұқсат етілген өсімдік шикізаты ретінде оны сақтау алдында немесе өндірісті бастар алдында бөгде материалдарды жою әдістері және өсімдік тектес материалды тазалау/іріктеудің тиісті әдістемелері бар.

12. Өсімдік тектес препараттарды өндіру жөніндегі нұсқаулықтар еріткіш, экстракциялау ұзақтығы және температурасы туралы нақты мәліметтерді, концентрациялаудың кез келген сатысы және пайдаланылатын тәсілдер туралы ақпаратты қамтиды.

Сапаны бақылау

Сынамаларды іріктеу

13. Өсімдік шикізаты шығу тегіне байланысты біртекті болмағандықтан, олардан сынамаларды іріктеп алуды арнайы білімі бар қызметкер жүзеге асырады. Әр серияны осы сарияға берілген құжаттама бойынша сәйкестендіреді.

14. Өсімдік шикізатының бақылау үлгілері сақталады. Ұнтақтарды өндірген кезде ұнтақталмаған өсімдік шикізатының үлгілері сақталады.

15. Сапаға бақылау жүргізетін қызметкердің түпнұсқалыққа және қоспалардың болуына сынақтар жүргізу, алынған шикізатта зеңдердің өсуін, қоймадағы зиянкестерден жұқтыруды, шикізаттың біртекті еместігін және т.б. анықтау үшін арнайы дайындығы және өсімдік шикізатымен, аралық өнімдермен немесе өсімдік тектес дәрілік препараттармен жұмыс тәжірибесі болады.

16. Өсімдік шикізатының, аралық өнімдердің және өсімдік тектес дәрілік препараттардың түпнұсқалығы мен сапасын нормативтік құжаттамаға сәйкес анықтау керек.

Тиісті өндірістік практика
стандартына (GMP)
8-қосымша

БАСТАПҚЫ ЖӘНЕ ҚАПТАУ МАТЕРИАЛДАРЫНЫҢ СЫНАМАЛАРЫН ІРІКТЕП АЛУ

Қағидат

Сынамаларды іріктеп алу маңызды операция болып табылады, онда сарияның тек азғана бөлігі іріктеліп алынады. Барлық сарияға қатысты сенімді қорытындылар ұсынылмайтын сынамаларға жүргізілген сынақтарға негізделе алмайды. Осылайша, сынамаларды дұрыс іріктеп алу сапаны қамтамасыз ету жүйесінің ажырамас бөлігі болып табылады.

Сынамаларды іріктеп алу осы Қағиданың I бөлігі 6 тарауында қаралады (6.11-6.14 тармақтарын қараңыз). Бұл Қосымшада бастапқы және қаптаушы материалдардың сынамаларын іріктеп алу бойынша қосымша нұсқаулар бар.

Қызметкер

1. Сынамаларды іріктеп алуды жүргізетін қызметкер бастапқы оқытудан өтеді және кейін сынамаларды дұрыс іріктеп алуға қатысты пәндерді ұдайы оқиды. Бұлай оқыту төмендегі мәселелердің қаралуын қамтиды:

сынамаларды алу тәртібі;

сынамаларды алу жөніндегі жазбаша нұсқаулықтар;

сынамаларды алған кезде пайдаланылатын әдістер мен жабдықтар;

айқаспалыконтаминация қаупі;

тұрақсыз және/немесестерильді заттарға қатысты қабылдануы қажет сақтандыру шаралары;

материалдардың, қаптамалар мен заттаңбалардың сыртқы түрін көріністеу арқылы бағалау нәтижелерін назарға алу маңыздылығы;

кез келген күтпеген немесе әдеттен тыс жағдайларды құжатпен ресімдеу маңыздылығы.

Бастапқы материалдар

2. Бастапқы материалдардың барлық сериясының түпнұсқалығы әдетте жеке сынамалар барлық ыдыстардан іріктеп алынғанда және ұқсастығына сынақтар әр сынама үшін жүргізілгенде ғана кепілдік беріледі. Егер бастапқы материалдары бар бір де бір ыдыс дұрыс таңбаланбаған кепілдендіретінвалидациядан өткен рәсім жасалған болса, сынамаларды тек ыдыстардың бір бөлігінен іріктеп алуға жол беріледі.

3. Мұндай валидация кезінде кемінде мынадай аспектілерді ескеру керек:

- өндіруші және жеткізуші туралы деректер (олардың типі және ағымдағы жай-күйі), сондай-ақ олардың осы Қағида талаптарын түсінуі;
- бастапқы материалдарды өндірушіде сапаны қамтамасыз ету жүйесінің болуы;
- бастапқы материалдарды өндіретін және бақылайтын өндіріс шарттары;
- оларды өндіру үшін пайдаланылатын бастапқы материалдардың және дәрілік препараттардың сипаты мен қасиеті.

Мұндай жүйеде валидациялаудан өткен және әр түскен ыдыстың бастапқы материалдарының түпнұсқалығына сынақ жүргізуден босатылған рәсім мыналар үшін тиімді:

- бір өндірушіден немесе бір кәсіпорыннан келіп түсетін бастапқы материалдар;
- тікелей өндірушіден немесе өндіруші мөрлеген ыдыстарға келіп түскен бастапқы материалдар, оның үстіне бұл жеткізушінің кіршіксіз беделі болса және егер өндірушіге сатып алушы (дәрілік препаратты өндіруші) немесе ресми аккредиттелген орган сапаны қамтамасыз ету жүйесіне ұдайы аудиттер жүргізсе.

Мұндай рәсім валидациядан қанағаттанарлық шамада өте алмайды және мыналар үшін пайдаланыла алмайды:

- өндіруші белгісіз болғанда немесе оған аудит жүргізілмегенде делдалдар жеткізген бастапқы материалдар;
- парентеральді дәрілік препараттарды өндіру үшін пайдаланылатын бастапқы материалдар.

4. Бастапқы материалдар сериясының сапасы ұсынылатын сынаманы іріктеп алу және сынақ жүргізу кезінде бағаланады. Бұл мақсат үшін түпнұсқалығын сынау үшін іріктеп алынған сынамалар пайдаланылады. Ұсынылатын сынаманы алуға іріктеп алынған сынамалар мөлшері статистикалық тұрғыда анықталады және сынамаларды іріктеп алу жоспарында көрсетіледі. Орташа сынаманы құру үшін араластырылатын жеке сынамалар мөлшері шикізат түрін, жеткізуші туралы мәліметтерді және орташа сынаманың біртектілігін ескере отырып, анықталады.

Қаптаушы материалдар

5. Қаптаушы материалдардың сынамаларын іріктеп алу жоспарында кемінде төмендегілер ескеріледі: алынған саны, қажет етілетін сапа, материал сипаты (мысалы, бастапқы қаптаушы материалдар және (немесе) баспалық қаптаушы материалдар), өндіру әдісі, сондай-ақ аудиттерді жүргізу нәтижелеріне негізделген қаптаушы материалдар өндірушісінің сапаны қамтамасыз ету жүйесі туралы мәліметтер. Іріктеп алынатын сынамалар саны статистикалық тұрғыдан анықталады және сынамаларды іріктеп алу жоспарында көрсетіледі.

Тиісті өндірістік практика
стандартына (GMP)
9-қосымша

Сұйық және жұмсақ дәрілік түрлер өндірісі

Қағидат

Сұйық және жұмсақ дәрілік түрлер микробтық және басқа да контаминацияларға ұшырауға ерекше бейім . Сондықтан кез келген контаминацияны алдын ала ескерту бойынша арнайы шаралар қолданылады.

Орын-жай және жабдық

1. Өндірісте және өнімді жылжытқанда контаминациядан қорғану үшін жабық жүйені пайдалану ұсынылады. Ашық өнім немесе ашық таза қаптамалар болатын өндірістік зоналарды әдетте фильтрленген ауамен вентилияциялау тиімді.

2. Реакторлардың, ыдыстардың, құбырлардың және сорғылардың конструкциясы және орналасуында оларды тазалаудың және қажет болғанда санитарлық өңдеудің ыңғайлы болуы алдын ала қарастырылады . Көбіне, жабдық конструкциясында микроорганизмдер көбеюі үшін орта жасайтын, өнім қалдықтары жиналуы мүмкін қол жетімділігі қиын зоналар мен учаскелер болуын минимумге алып келеді.

3. Мүмкіндігінше шыныдан жасалған аппаратура пайдаланбау керек. Әдетте жабдықтың өніммен жанасатын бөлігі жоғары сапалы тот баспайтын болаттан дайындалады.

Өндіріс

4. Пайдаланылатын судың химиялық және микробиологиялық тазалығына қатысты сапасы анықталады және бақыланады. Микроорганизмдер көбеюінің қаупінен аулақ болу үшін су дайындау жүйесінің қызметі тиісті түрде ұйымдастырылады. Су дайындау жүйесінің кез келген химиялық санитарлық өңдеуінен кейін оларды зарарсыздандыратын заттардың толық жойылуына кепілдік беретін валидациядан өткен рәсімдерге сәйкес жуып-шаю керек.

5. Көлемі үлкен ыдыстарда алынатын шикізат сапасын оларды сақтауға арналған ыдыстарға ауыстырғанға дейін тексереді.

6. Шикізаттың құбырмен берілуі олардың қажетті орынға түсуінің кепілдігі үшін тексеріледі.

7. Ашық өнім немесе ашық таза қаптамалар болатын орын-жайларда талшық немесе басқа да контаминанттер (мысалы, картон немесе ағаш тұғырлар) бөлінуі мүмкін материалдардың болуына жол берілмейді.

8. Буып-түю кезінде қоспалардың, суспензиялардың және т.б. біртектілігін сақтауды қамтамасыз ету керек. Араластыру және буып-түю үдерістері валидацияны өтеді. Толтырудың басында, тоқтатқаннан кейін және үдеріс соңында қоспа біртектілігін қамтамасыз етуге ерекше назар аударылады.

9. Егер дайын өнім бірден қапталмаса, оны қаптағанға дейін ең жоғары рұқсат етілетін уақыт, сондай-ақ қатаң сақталуы керек тиісті сақтау шарттары белгіленеді.

Тиісті өндірістік практика
стандартына (GMP)
10-қосымша

Ингаляция үшін қысыммен дозаланған аэрозольді дәрілік
препараттарды өндіру

Қағидат

Ингаляцияға арналған дозалайтын клапандары бар, аэрозольді дәрілік препараттарды қысыммен өндіру, осы дәрілік түрдің спецификалық сипатына байланысты, аса назар аударуды қажет етеді. Оны микроорганизмдермен және бөлшектермен контаминацияны ең төменге жеткізетіндей жағдайларда жүзеге асырған жөн. Сондай-ақ клапанның бөлшектерінің сапасын, ал суспензия жағдайында олардың біртектілігін қамтамасыз ету өте маңызды.

Жалпы талаптар

1. Әдеттегідей, өндіру мен толтырудың екі әдісі пайдаланылады:

a) Толтырудың (қысыммен толтыру) екі сатылы жүйесі.

Активті фармацевтикалық субстанция қайнау температурасы жоғары пропеллентте суспензияланады, суспензияның дозасын контейнерге береді, клапанды орналастырады және клапанын қысады және клапанның штогы арқылы дайын дәрілік зат алу үшін қайнау температурасы барынша төмен болатын пропеллентті енгізеді. Мұндайда булану есебінен жоғалуын төмендету үшін пропелленттегі активті фармацевтикалық субстанция суспензиясының барынша төмен температурасын сақтайды.

b) Бір реттік толтыру үдерісі (салқындай толтыру).

Активті фармацевтикалық субстанцияны пропелленттер қоспасында суспензиялайды және суспензияны қысыммен немесе төмен температурамен, немесе бір мезгілде қысыммен де және төмен температурамен де ұстайды. Содан кейін қаптамасын бір қабылдауға арналған суспензиямен толтырады.

Бөлмелер және құрал-жабдық

2. Өндіруді және толтыруды, мүмкіндігінше, жабық жүйелерде жүргізген жөн.

3. Өнімдер немесе таза компоненттер ашық болатын аймақтар сүзілген ауамен жабдықталады және ол өндірістік ортаның, ең кемінде, D класының талаптарына сәйкес болуы тиіс; аймаққа ауа шлюздері арқылы кірген жөн.

Өндіріс және сапаны бақылау

4. Аэрозольдерге арналған дозалайтын клапандар фармацевтикалық өнеркәсіпте пайдаланылатын құрылғылардың көбісімен салыстырғанда өте күрделі болып табылады. Бұл оларды саралағанда,

сондай-ақ үлгілерді іріктегенде және сынақтарда ескеріледі. Өндірушілердегі дозалайтын клапандардың сапасын қамтамасыз ету жүйесіне аудит жүргізу өте маңызды.

5. Барлық сұйықтықтар (мысалы, сұйық немесе қысыммен сұйылтылған газ тәрізді пропелленттер) өлшемі 0,2 мкм-ден көбірек бөлшектерді жою үшін сүзілген. Егер мүмкін болса, тікелей толтырар алдында қосымша сүзу жүргізген дұрыс.

6. Контейнерлерді және клапандарды валидацияланған рәсімдерге сәйкес тазарту қажет, ол дәрілік препаратты тағайындауға сәйкес келеді және технологиялық қосымша материалдармен (мысалы, майлайтын) контаминация немесе микробтық контаминация сияқты кез келген контаминацияны болдырмауды қамтамасыз етеді. Тазартқаннан кейін клапандарды таза жабық ыдыстарда сақтайды, кейінгі операциялар кезінде, мысалы, үлгілерді сұрыптағанда, контаминацияға жол бермеу үшін сақтық шаралары қолданылады. Қаптамалар толтыру желісіне таза күйінде түседі немесе желілерде тікелей толтыру алдында тазартылады.

7. Толтырудың барлық үдерісі барысында толтыру нүктесінде суспензияның біркелкілігін қамтамасыз ету қажет.

8. Құрамының дұрыстығына қол жеткізу үшін толтырудың екі сатылы әдісін пайдаланғанда, екі сатыда да енгізілетін заттардың дәл салмағын қамтамасыз ету қажет. Сондықтан көптеген жағдайларда әрбір сатыдағы массасы 100%-дық бақыланғаны жөн.

9. Толтырғаннан кейін бақылау жүргізу оның кеміп қалмағанын айғақтайды. Кеміп қалғанының бар-жоқтығын тексеру микробтық контаминацияға немесе қалдық ылғалға жол бермеу үшін жүргізілуі керек.

Тиісті өндірістік практика
стандартына (GMP)
11-қосымша

Компьютерлендірілген жүйелер

Қағидат

Бұл Қосымша осы Қағиданың талаптарымен реттелетін қызмет аясында пайдаланылатын компьютерлендірілген жүйенің барлық типіне қолданылады. Компьютерлендірілгенжүйебелгілі бір функцияларды бірге орындайтын бағдарламалық және аппараттық компоненттер жинағы болып табылады.

Компьютерлендірілгенжүйені қолдану валидацияланған, ақпараттық-технологиялық инфрақұрылым біліктіліктен өтеді.

Егеркомпьютерлендірілгенжүйені қолмен басқару алмастырса, бұл өнім сапасының, технологиялық бақылаудың немесе сапаны қамтамасыз етудің төмендеуіне әкелмейді. Процестің жалпы қауіптері артпайды.

Жалпы талаптар

1. Қауіптерді басқару

Қауіптерді басқарукомпьютерлендірілгенжүйенің өмірлік циклі бойына қолданылады және емделушілердің қауіпсіздігін, деректердің тұтастығын және өнімнің сапасын назарға алу керек. Қауіптерді басқару жүйесі аясында валидациялық сынақтар көлемі және деректердің тұтастығына бақылау жүргізу бойынша шешімдер құжатпен ресімделген және негізделген компьютерлендірілген жүйенің қауіптерді бағалауға негізделеді.

2. Қызметкер

Процесс иесі, жүйенің иесі, Өкілетті тұлғалар және техникалық (IT) қызметкер сияқты аталған процеске жұмылдырылған барлық маңызды қызметкерлер арасында тығыз қарым-қатынас болуы тиіс. Барлық қызметкерлердің тиісті біліктілігі, қолжетімділік деңгейі және оған жүктелген міндеттерді орындау үшін белгілі бір жауапкершілігі бар.

3. Жеткізушілер және көрсетілетін қызмет провайдерлері

1. Егер, мысалы, жеткізу, орнату, ретке келтіру, конфигурация беру, интеграциялау, валидациялау, техникалық қызмет көрсету (мысалы, алыстатылған қолжетімділік арқылы), модификациялау немесе компьютерлендірілгенжүйені, олармен байланысты қызметтерді қолдау немесе деректерді өңдеу үшін үшінші тұлғалар (мысалы, жеткізушілер,көрсетілетін қызмет провайдерлері) қатыстырылатын болса, онда өндіруші мен кез келген үшінші тұлға арасында тиісті ресімделген шарттар болуы тиіс. Бұл

шарттарда үшінші тұлғаның жауапкершілігі нақты белгіленген. Осыған ұқсас талаптарды өндірушінің ақпараттық технологиялардың бөлімшелеріне қою керек.

2. Жеткізушілердің құзыреттілігі және сенімділігі бағдарламалық өнім немесе көрсетілетін қызметтердің провайдерлерін таңдаудың негізгі шарттары болып табылады. Аудит қажеттілігі қауіптерді бағалауға негізделген.

3. Коммерциялық шығарылатын пайдалануға дайын бағдарламалық өнімдерге қоса берілетін құжаттаманы пайдаланушы талаптарына сәйкестікке тапсырыс берушінің өкілетті өкілдері қарастырады.

4. Сапа жүйесі және жеткізушілер немесе бағдарламалық жасақтаманы әзірлеушілер аудиті және орнатылған компьютерлендірілгенжүйе туралы ақпарат талап етуі бойынша инспекторларға беру үшін қолжетімді болуы тиіс.

Жобаның сатысы

4. Валидация

1. Валидациялық құжаттама мен есептер компьютерлендірілгенжүйенің өмірлік циклінің тиісті сатыларын қамтуы тиіс. Өндірушілер қауіптерді бағалау негізінде өз стандарттарын, хаттамаларды, тиімділік критерийлерін, рәсімдерді және жазбаларды негіздеуге қабілетті болуы тиіс.

2. Валидациялық құжаттама валидациялау үдерісі барысында анықталған кез келген ауытқулар туралы есептер мен өзгерістерді бақылау жазбаларын (егер қолданылса) қамтуы тиіс.

3. Осы Қағиданың талаптарына түсетін қызмет етуін көрсете отырып, барлық пайдаланылатын компьютерлендірілгенжүйелердің ағымдағы тізбесі (тізілімі) болуы тиіс.

Қатер шегіндегі компьютерлендірілгенжүйелер үшін физикалық және логикалық өзара байланыстардың, басқа жүйелермен немесе процестермен деректер ағымының және интерфейстердің ағымдағы толық сипаттамасы, бүкіл компьютерлік жабдықтың және бағдарламалық жасақтаманың қажетті ресурстары, қолжетімді қауіпсіздік шаралары қолда болуы тиіс.

4. Пайдаланушы талаптарының спецификациясыосы Қағиданы орындау тұрғысынан қауіптер мен әсер етуді құжатпен рәсімделген бағалау негізінде компьютерлендірілгенжүйенің қажетті функцияларын сипаттауы тиіс. Пайдаланушының талаптары компьютерлендірілгенжүйенің бүкіл өмірлік циклі бойына қадағаланып отыруы тиіс.

4.5. Тапсырыс беруші компьютерлендірілгенжүйенің сапаны бақылаудың тиісті жүйесіне сәйкес әзірленгенін кепілдендіретін барлық шараларды қабылдауы тиіс. Жеткізуші тиісінше бағаланады.

6. жеке тапсырыс бойынша дайындалған немесе тапсырыс берушінің талаптарына сәйкес модификацияланған компьютерлендірілгенжүйенівалидациялау мақсатында тиісті есептерді ресімдей отырып, оның өмірлік циклінің барлық сатысында компьютерлендірілгенжүйенің сапасы мен пайдалану сипаттамаларын бағалаудың құжаттандырылған рәсімін жасау керек.

7. компьютерлендірілгенжүйені тестілеудің әдістері мен сызбаларына сәйкестікке дәлелдерді ұсыну керек. Атап айтқанда, жүйе (процесс) параметрлерінің шектері, деректер шегі және қателерді өңдеу қарастырылады. Тестілеудің автоматтандырылған құралдарын және олардың жұмыс істеу режимін қолдану сәйкестігін бағалауды құжатпен ресімдеу керек.

4.8. Егер деректер басқа форматқа немесе деректер жүйесіне көшірілсе, валидация оларды көшіру үдерісінде деректердің мәні мен мағынасының өзгермеуін тексеруді қамтиды.

Пайдалану сатысы

5. Деректер

Басқа жүйелермен деректерді электронды алмастыруды жүзеге асыратын компьютерлендірілгенжүйелер қауіптерді азайту мақсатында деректерді дұрыс және қауіпсіз енгізу және өңдеуді бақылаудың тиісті ендірілген заттарын қамтиды.

6. Дәлдікті бақылау

Қолмен енгізілетін қатер шегіндегі деректер үшін деректерді енгізу дәлдігін қосымша бақылауды қарастырады. Бұл бақылауды екінші оператор немесе валидацияланған электронды құралдардың көмегімен жүзеге асырады. Деректерді жүйеге қате немесе дұрыс енгізу әлеуетті салдары және қатер шегі қауіптерді басқару жүйесімен қамтылады.

7. Деректерді сақтау

7.1. Деректер физикалық және электронды шаралармен зақымданулардан қорғалуы тиіс. Сақталған деректер қолжетімділікке, оқылуға және дәлдікке тексерілуі тиіс. Деректерге қол жеткізу оларды сақтаудың бүкіл кезеңі бойына қамтамасыз етілуі тиіс.

7.2. Барлық қажетті деректердің резервтік көшірілуін орындау керек. Резервтік көшірмелерді сақтау және нақтылау, сондай-ақ деректерді қалпына келтіру мүмкіндігі валидациялау үдерісінде тексерілуі және бақыланып отыруы тиіс.

8. Басып шығарылған деректер

8.1. Электронды түрде сақталған деректердің нақты баспа көшірмелерін алу мүмкіндігі қажет.

8.2. Сериялары шығаруға рұқсаттармен қатар жүретін жазбалар үшін оларды бастапқы енгізу сәтінен бастап, қандай да бір деректер өзгерген-өзгермегенін көрсететін басып шығарылған деректерді алу мүмкіндігін қарау керек.

9. Бақылау іздері

Қауіптерді бағалау негізінде осы Қағиданың қолданылу саласымен байланысты барлық елеулі өзгерістер мен жою жазбаларын құру мүмкіндігін жүйеге ендіруге назар аудару керек ("бақылау іздерін" құратын жүйе). Осы Стандартмен байланысты өзгерістер мен деректерді жою себептері құжатпен ресімделеді. Бақылау іздері қолжетімді болып табылады, пайдаланушыға түсінікті нысанда олардың өзгеру мүмкіндігі бар, ұдайы тексеріліп отырады.

10. Өзгерістерді жәнеконфигурацияны басқару

Жүйені конфигурациялауды қоса, компьютерлендірілген жүйедегі кез келген өзгерістер белгіленген рәсімге сәйкес бақыланатын тәсілмен ғана жүргізіледі.

11. Кезеңдік бағалау

Компьютерлендірілген жүйелервалидацияланған қалыпта қалатынын және осы Стандарттың талаптарына сәйкес келетінін растау үшін ауық-ауық бағаланып отырады. Мұндай бағалауға, қажет болған жағдайда, функционалдық мүмкіндіктер, ауытқу жазбалары, істен шығу, проблемалар, жаңарту тарихтары (upgrades), пайдалану, сенімділігі, қорғалуы және валидациялық статус жөніндегі есептер кіреді.

12. Қорғау

12.1. Оған өкілетті тұлғаларға ғана компьютерлендірілген жүйеге рұқсат беруді қамтамасыз ету үшін физикалық және/немесе логикалық бақылау элементтері бар. Жүйеге рұқсатсыз кіруді болдырмаудың тиісті тәсілдерікіру белгісін, рұқсат картасын, парольдері бар жеке кодтарды, биометриялық деректерді, компьютерлік жабдыққа және деректерді сақтау аумақтарына қол жеткізуді шектеулерді пайдалануды қамтуы мүмкін.

12.2. Қорғау дәрежесі компьютерлендірілген жүйенің қатер шегінде болуына байланысты.

12.3. Қолжетімділік құқығын құру, өзгерту және жою тіркеледі.

12.4. Кіруді жүзеге асыратын, сондай-ақ күні мен уақытын қоса, деректердің өзгертілуін, расталуын немесе жойылуын тіркеу үшін операторларды сәйкестендіруге арналған деректерді және құжаттаманы басқару жүйесі жасалады.

13. Оқиғаларды басқару

Жүйелік ақаулар мен деректердің қателіктерін қоса, барлық оқиғалар (күтпеген жағдайлар) жазылады және бағаланады. Қатер шегіндегі ақаулардың негізгі себебін анықтау керек және бұл ақпаратты түзету және ескерту әрекеттерінің негізі ретінде пайдалану керек.

14. Электронды қол қою

Электрондыжазбаларға электронды түрде қол қойылады. Электронды қолдар:

a) кәсіпорын аясында қолжазбалық қолдар сияқты мағына бар;

b) тиісті жазбалармен берік байланысқан;

c) олар қойылған кезде күні мен уақытын қамтиды.

15. Сериялары шығару

Егер сериялары мақұлдау мен шығару рәсімдерін тіркеу үшін компьютерлендірілген жүйе пайдаланылса, ол сериялы шығаруға рұқсатты тек Өкілетті тұлғаға береді, сондай-ақ сериялы іске асыруға мақұлдаған және шығарған қызметкерді нақты сәйкестендіреді және тіркейді. Бұл әрекеттер электронды қолды пайдалану арқылы жүзеге асырылады.

16. Жұмыстың тоқтатылмауы

Қатер шегіндегі үдерістермен қатар жүретін компьютерлендірілген жүйелердің жұмысқа қабілеттілігін қамтамасыз ету мақсатында жүйе істен шыққан жағдайда осы процестерді үздіксіз қолдауға кепілдік беру үшін сақтандыру шараларын қабылдау керек (мысалы, қолмен немесе баламалы жүйені пайдалану арқылы). Баламалы құралдарды қолданысқа енгізуге қажетті уақыт қауіптерді ескереді және нақты

компьютерлендірілген жүйеге және қатар жүретін жұмыс процесіне сәйкес келеді. Бұл шаралар тиісінше құжатпен ресімделеді және тексеріледі.

8. Мұрағаттау

Деректер мұрағатталады және қолжетімділікке, оқуға қолайлылыққа және тұтастыққа тексеріледі. Егер компьютерлендірілген жүйеге (мысалы, компьютерлік жабдыққа немесе бағдарламалық жасақтамаға) елеулі өзгерістер енгізу қажет болса, деректерді қалпына келтіру мүмкіндігі қамтамасыз етіледі және тексеріледі.

Терминдер мен анықтамалар

Процесс иесі (processowner)–жұмыс процесіне жауапты тұлға.

Жүйенің иесі (systemowner)–компьютерлендірілгенжүйенің жұмысқа қабілеттілігіне және қызмет көрсетуге, сондай-ақ ондағы деректердің қорғалуына жауапты тұлға.

Өмірлік цикл (lifecycle) - жобалауды, техникалық талаптардың анықталуын, бағдарламалауды, тестілеуді, орнатуды, жұмысты және қызмет көрсетуді қоса, бастапқы талаптарды құрудан бастап, пайдалануды тоқтатқанға дейінгі компьютерлендірілгенжүйенің қызмет етуінің барлық сатысы.

Ақпараттық-технологиялықинфрақұрылым (IT-infrastructure)–желілік бағдарламалық жасақтама және операциялық жүйелер сияқты компьютерлік жабдық және бағдарламалық жасақтама, олар қосымшалардың қызмет етуіне мүмкіндік береді.

Жеке тапсырыс бойынша дайындалған компьютерлендірілгенжүйе (Bespoke / Customizedcomputerizedsystem)– нақты жұмыс процесін қамтамасыз етуге арналған жекелей жобаланғанкомпьютерлендірілгенжүйе.

Қосымша (application)–белгілі бір платформаға/компьютерлік жабдыққа орнатылған және арнайы функционалдық мүмкіндіктерді беретін бағдарламалық жасақтама.

Сериялық бағдарламалық жасақтама (commercialoftheshelfsoftware) –коммерциялық қолжетімді бағдарламалық жасақтама, оның пайдалануға жарамдылығын пайдаланушылардың көп бөлігі көрсетіп отыр.

Үшінші тарап (thirdparty)–дәрілік заттарды өндіруге дицензия ұстаушыға тікелей бағынышты емес тараптар.

Тиісті өндірістік практика
стандартына (GMP)
12- қосымша

Дәрілік препараттар өндіруде иондалған сәулелерді пайдалану

Кіріспе

Иондалған сәуле өндірістік үдерісте, биожүктеме дәрежесін төмендетуді және бастапқы шикізатты, компоненттер қаптамасын немесе өнімді стерилизациялауды, сондай-ақ қан препараттарын өңдеуді қоса, әртүрлі мақсат үшін пайдаланылуы мүмкін.

Иондалған сәуленің екі түрі пайдаланылады: радиоактивті көзден алынған гамма-сәуле және жылдамдатқыштың жәрдемімен алынған жоғары энергетикалық электронды сәуле (бета-сәуле).

Гамма-сәуле кезінде өңдеудің әртүрлі екі режимі пайдаланылуы мүмкін:

1) үлестік режим: өнім сәуле шығару көзінің маңында белгіленген күйде орналасады және иондалған сәуле шығару көзі ашық тұрған кезде ол жүктелмеуі немесе түсірілмеуі тиіс;

2) үздіксіз режим: автоматталған жүйе иондалған сәуленің ашық көзінің жанында сәуле шығару үшін өнімді камераға тасымалдайды, оны белгіленген бағыт бойынша тиісті жылдамдықпен жылжытады, содан кейін камерадан шығарады.

Электрондық жылдамдатқышы бар радиациялық қондырғылар: өнімді жоғары энергиялы электрондарының (бета-сәуле) үздіксіз немесе толқынды ағыны арқылы жылжытады, оны күшейтуді өнімді жылжытудың екі бағытында да перпендикулярлы түрде жүргізеді.

Жауапкершілік

1. Радиациялық өңдеу дәрілік заттарды тікелей өндірушімен немесе радиациялық құрылғыны қарауға билігі бар ұйыммен келісімшарт бойынша жүзеге асырылуы мүмкін. Мұндайда олардың әрқайсысының өндіруге тиісті лицензиясы және/немесе заңнамада қарастырылған басқа да рұқсаттары болуы тиіс.

2. Дәрілік препараттарды өндіруші өнімнің сапасына, соның ішінде иондалған сәуле әсерінің нәтижелері үшін жауапкершілікті мойнына алады. Радиациялық өңдеу жүргізетін ұйым әрбір қаптамадағы (соның сәуле шығару көзінен ең алыста орналасқан, ішінде өнімі бар қаптама) өндіруші белгілеген дозаны алуға жауапты болады.

3. Шекті мәндері жүйеленген қажетті доза дәрілік препараттың тіркеу дерекнамасында көрсетілуі тиіс.

Дозиметрия

4. Дозиметрия – бұл иондалған сәуленің сіңірілген дозасын дозиметрлер жәрдемімен өлшеу. Жұмыс қағидаттарын түсінудің және техниканы дұрыс пайдаланудың валидация, қондырғыны пайдалануға беру және үдерісті бақылау үшін маңызы зор.

5. Жұмыс дозиметрлерінің әрбір партиясын калибрлеу ұлттық немесе халықаралық эталондарға дейін қадағалануы тиіс. Калибрлеудің әсер ету мерзімі белгіленуі, дәйектелуі және қатаң сақталуы тиіс.

6. Сәуле шығарудан кейін және оларды калибрлеген кезде штаттық дозиметрлер көрсетілімдерінің өзгерулерін белгілеу үшін, әдеттегідей, белгілі бір аспап пайдаланылуы тиіс. Әртүрлі аспаптарды пайдаланғанда олар сіңірілудің абсолютті бірліктерімен калибрленуі тиіс.

7. Пайдаланылатын дозиметрлердің типіне байланысты қате кетудің ықтимал көздерін, ылғалдылықты, температураның өзгеруін, сәулелендіру мен өлшеу арасындағы уақыт кезеңін, сондай-ақ сіңірілген дозаның күштілігін ескеру қажет.

8. Дозиметрлерде сіңірілудің өзгеруін өлшеу үшін пайдаланылатын аспаптың толқын ұзындығын, және ағынның тығыздығын өлшеу үшін пайдаланылатын аспапты тұрақтылығының, тағайындалуының және аспапты қолдану тәсілінің негізінде белгіленген белгілі уақыт аралықтарынан кейін калибрлеу жолымен ұдайы тексеріп отырған жөн.

Процесс валидациясы

9. Валидация – бұл үдерісті, яғни өндіру арқылы сіңірілген тиісті дозаны алу күтілген нәтижеге жеткізілгенін дәлелдейтін әрекет. Валидацияға қойылатын жеткілікті талаптар дәрілік препараттар өндірісінде иондалған сәулелерді пайдалану жөніндегі құқықтық актілерде берілген.

10. Валидация ішінде өнімі бар сәулелендірілетін контейнердің ішіндегі сіңірілген дозаны таратып бөлуді ондағы өнімді таратудың белгіленген сызбасында белгілеу үшін, дозалық өріс картасын жасауды қамтуы мүмкін.

11. Сәулелендіру үдерісіне қойылатын техникалық талаптар, ең кемінде, мыналарды қамтуы тиіс:

1) өнім қаптамасы жөніндегі нақты мәліметтер;

2) сәулелендіруге арналған контейнер ішіндегі өнімді қаптау сызба(лар)ы. Егер сәулелендірілетін контейнерде өнімнің әр түрі болатын болса, тығыз өнімнің толық дозаны алғанына және басқа өнімді қалқаламағанына ерекше көңіл бөлу қажет. Өнімнің әр түрін контейнерге қаптаудың әрбір тәсілі техникалық құжаттамада сипатталуы және валидациядан өтуі тиіс;

2) контейнерлерді негіз көзінің айналасына орналастыру сызбасы (порциялық режим) немесе сәулелендіру үшін камера ішіндегі сәулеленетін объектілердің бағыты (үздіксіз режим);

3) өнім үшін сәуленің сіңірілген дозасының жоғарғы және төменгі шектегі мүмкін болатын мәндері (дозиметрияның тиісті әдістері);

4) сәулелендірілетін контейнер үшін сәуленің сіңірілген дозасының жоғарғы және төменгі шектегі мәндері және осы сіңірілген дозаны бақылау үшін дозиметрияның тиісті әдістері;

5) сіңірілген дозаның күштілігін қоса, үдерістің басқа да параметрлері, экспозицияның ең көп уақыты, экспозициялар саны, сәулелендіру циклдерінің саны және т.б.

Егер сәулелендіру келісімшарт бойынша жүргізілетін болса, онда бұл келісімшартта, ең кемінде, сәулелендіру үдерісіне техникалық талаптарды регламентейтін 3) және 4) қосалқы тармақтар сипатталуы тиіс.

Қондырғыны пайдалануға беру

Жалпы талаптар

12. Пайдалануға беру – бұл үдерістің техникалық талаптарына сай жұмыс істегенде радиациялық қондырғының ұдайы алдын ала белгіленген шекте жұмыс жасайтынына эксперимент ретінде алынған және құжатпен рәсімделген айғақтама. Осы Қосымша бойынша, алдын ала белгіленген шектер – сәулелендірілген контейнермен сіңіруге арналған дозалардың ең жоғары және ең төмен мүмкін мәндері. Осы шектер ішінде контейнермен сіңірілген доза мәндерінің шығуына әкеп соғуы мүмкін қондырғы жұмысындағы өзгерістер ешбір жағдайда оператор келісімінсіз болмауы тиіс.

13. Пайдалануға беру келесі элементтерді қамтуы тиіс:

1) жоспарлау;

2) дозалау өрісінің картасын құру;

3) құжатпен рәсімдеу;

4) қондырғыны пайдалануға қайта беруге қойылатын талаптарды белгілеу.

Гамма-сәуле шығару көздері

Құрылымы

14. Сәуле айналасындағы кез келген нүктеде сәулелендірілетін контейнердің белгілі бөлігінен алынған сіңірілген доза, ең алдымен, келесі факторларға байланысты болады:

1) сәуле шығару көзінің активтілігі және геометриясы;

2) сәуле көзінен контейнерге дейінгі ара қашықтық;

3) таймермен немесе конвейердің жылжу жылдамдығымен бақыланатын сәулелендіру ұзақтығы;

4) сәуле шығару көзі мен контейнердің белгілі бөлігі арасындағы басқа өнімді қоса, материалдың құрамы және тығыздығы.

15. Сіңірілген жиынтық доза сәулеленудің үздіксіз режимінде контейнерлер қозғалатын бағытқа да, немесе сәулеленудің үлестік режиміндегі жүктеме сызбасына, сондай-ақ сәулелену циклінің санына да байланысты.

16. Белгіленген бағытта (үздіксіз сәулеленуде) немесе белгіленген жүктеме сызбасында (сәулеленудің үлестік режимінде), сондай-ақ сәуле көзінің тұрақты күштілігінде және оператормен бақыланатын қондырғының негізгі өнімі түрінде, конвейер жылдамдығы немесе таймерде белгіленген уақыт болып табылады.

Дозалау өрісінің картасын жасау

17. Дозалау өрісінің картасын жасағанда камера сәулелендіру үшін нақнұсқалары бар контейнерлермен немесе тығыздығы біркелкі өнімнің өкілдік үлгілерімен толтырылуы тиіс. Дозиметрлер сәуле таратушы арқылы өтетін толтырылған кем дегенде үш контейнерде орналастырылуы тиіс. Бұл контейнерлер осыған ұқсас контейнерлермен немесе өнімнің нақнұсқаларымен қоршалуы тиіс. Егер өнім әркелкі орналасса, дозиметрлер көп контейнерлерге бөліп орналастырылуы тиіс.

18. Дозиметрдердің орналастырылуы сәулелендірілетін контейнердың өлшеміне бай ланысты болады. Мысалы, 1Ч1Ч0,5 м өлшемді контейнерлер үшін, дозиметрлер контейнердің сыртқы бетін есепке ала отырып, 20 см адымды төрт өлшемді торлардың түйіндерінде орналасуы мүмкін. Егер ең жоғары және ең төмен дозалары бар болжамды аймақтар бұдан бұрынғы тәжірибелерден белгілі болса, онда дозиметрлердің бөлігі дозаларының орташа мәнде болатын аймақтардан алып тасталуы және дозалардың экстремальді мәндері бар аймақтарға 10 см адыммен орналастырылуы тиіс.

19. Осы рәсімнің нәтижесінде қондырғының тиісті параметрлерінде, өнімнің тығыздығы мен жүктеме сызбасында өніммен және контейнер үстімен сіңірілген ең төмен және ең жоғары дозалар анықталуы тиіс .

20. Мінсіз жағдайда дозалау өрісінің картасын белгілеу үшін эталондық дозиметрлерді пайдаланған жөн, өйткені олар үлкен дәлдікте болады. Сонымен қатар әдеттегі дозиметрлер пайдаланылуы мүмкін, бірақ олармен қатар ең төмен және ең жоғары доза деп шамаланған орындарда, және әдетте сәулелендіру үшін әрбір үлгі контейнердегі бақыланатын жерге эталондық дозиметрлерді орналастыру ұсынылады. Сіңірілген дозаның алынған мәндері кездейсоқ қате болуы және ол көп реттік өлшеу жолымен анықталуы мүмкін.

21. Барлық сәулелендірілген контейнерлердің ең төмен қажетті дозаны алғанына кепілдік беру үшін әдеттегі дозиметрмен өлшенген бақыланатын ең төмен доза штаттық дозиметрлердің өлшеуінің кездейсоқ қате болғанын білу негізінде белгіленуі тиіс.

22. Дозалау өрісінің картасын белгілеу кезінде қондырғы параметрлерін тұрақты түрде сақтау, оларды бақылау және тіркеу қажет. Бұл жазбаларды дозиметрия нәтижелерімен және алынған басқа да жазбалармен бірге сақтаған жөн.

Электрондарды үдеткіштері бар радиациялық қондырғылар

Конструкциясы

23. Өнімдегі иондалған сәуленің сіңірілген дозасы, ең алдымен, келесі негізгі факторларға байланысты:

1) шоғырға сипаттама, атап айтқанда: электрондар энергиясы, шоғырдың орташа ағыны, жайылу көлемі және жайылу көлемі бойынша шоғырдың біркелкілігі;

2) конвейер жылдамдығы;

3) өнімнің құрамы және тығыздығы;

4) шығатын саңылауы мен өнімнің сәулеленетін бөлігі арасындағы материалдық құрамы, тығыздығы және қалыңдығы;

5) шығатын саңылаудан бастап контейнерге дейінгі ара қашықтық.

24. Операторомен бақыланатын негізгі параметрлер шоғырдың сипаттамасы және конвейердің жылдамдығы болып табылады.

Дозалау өрісінің картасын жасау

25. Дозалау өрісінің картасын жасағанда дозиметрлерді, электрондардың ең жоғары алынған аралығы шегінде кемінде 10 өлшеу жүргізілетіндей, нақты өнімді үлгілейтін гомогенді сіңіргіш қабаттардың арасына, немесе тығыздығы біркелкі нақты өкілдік өнім қабаттарының арасына орналастырған жөн. Сондай-ақ осы Қосымшаның 18-21 тармақтарында берілген талаптарды орындау қажет.

26. Дозалау өрісінің картасын белгілегенде радиациялық қондырғы параметрлерін тұрақты сақтау, оларды бақылау және тіркеу қажет. Бұл жазбаларды дозиметрия нәтижелерімен және алынған басқа жазбалармен бірге сақтаған жөн.

Қондырғыны пайдалануға қайтадан беру

27. Пайдалануға қайта беру ресімі сәулелендіретін контейнерде (мысалы, сәуле шығарушының желісін алмастырғанда) сіңірілген дозаның таралуына ықпалын тигізуге қабілетті үдерістері немесе радиациялық қондырғылар параметрлері өзгерген сайын қайта жүргізілуі тиіс. Қайтадан пайдалануға беру жұмысының көлемі радиациялық қондырғының сәуле шығарушы конструкциясына немесе жүктеме конфигурациясына енгізілген өзгерістер дәрежесіне байланысты. Күмән болған жағдайда пайдалануға қайта беру ресімін қайтадан жүргізген жөн.

Бөлмелер

28. Бөлмелерді, айқаспалы контаминацияға жол бермеу үшін, сәулеленген контейнерлердің сәулеленбеген контейнерлерден оқшау болатындай етіп жобалаған және пайдалануға берген жөн. Егер материалдарды сәулелендіруге арналған жабық контейнерлерде өңдесе, онда әрі қарай олардың контаминациялану қаупі болмайтын жағдайда фармацевтикалық және фармацевтикалық емес материалдарды бір-бірінен бөлудің қажеті жоқ.

Өнімнің радионуклидтермен кез келген ластану мүмкіндігінің бар-жоқтығы анықталуы тиіс.

Технологиялық үдеріс

29. Өнім салынған контейнерлерді валидация үдерісінде белгіленген жүктеу сызбасына (-лары) сәйкес толтыру керек.

30. Үдеріс кезінде сәулеленетін контейнерлер үшін сәулелену дозасын аттестаттаудан өткен дозиметриялық әдістемелерді пайдалану арқылы бақылау қажет.Осы доза мен контейнердің ішінде өніммен сіңірілген доза арасындағы тәуелділік валидациялау үдерісінде және радиациялық қондырғыны пайдалануға енгізгенде белгіленуі тиіс.

31. Сәулеленген және сәулеленбеген контейнерлерді ажырату үшін иондайтын сәулелену индикаторларын пайдалану қажет. Алайда, оларды ажыратудың жалғыз құралы немесе өңдеудің қанағаттанарлық көрсеткіштері ретінде пайдалануға болмайды.

32. Радиациялық камерада бір жүктемеде өнімнің әр түрлерін бір мезгілде өңдеуді орнатуды пайдалану нәтижелері немесе басқа деректер бойынша әрбір жеке контейнерде сіңірілген дозаның белгіленген шектерде тұрғаны анықталғанда ғана жүргізу керек.

33. Егер қажет етілетін сәулелену дозасы бір экспозициядан артық немесе радиациялық камера арқылы бір өткелден артық болса, бұл тіркеу куәлігін ұстаушымен келісілуі тиіс; бұдан бөлек бұл доза алдын ала белгіленген уақыт аралығында алынуы тиіс. Егер олар сәулелену үдерісін бұрын келісілген уақыттан асырып жіберсе, тіркеу куәлігін ұстаушысәулелену кезінде жоспарланбаған өзгерістер туралы білуі тиіс.

34. Сәулеленген өнім үнемі сәулеленбеген өнімнен бөлек тұруы тиіс. Бұған қол жеткізу тәсілдері радиация индикаторларын пайдалануды (осы Қосымшаның 31 тармағы)және орын-жайды тиісінше жоспарлауды (осы Қосымшаның 28 тармағы) қамтиды.

Гамма-сәулелендіргіш

35. Үздіксіз сәулелендіру режимінде дозиметрлер бүкіл үдеріс бойына сәулеленудің әсер етуімен бір мезгілде кемінде екі дозиметр болатындай орналастырылуы тиіс.

36. Үлестік режим кезіндекемінде екі дозиметриондалатын сәулелену ең төменгі дозаны алу орындарында иондалатын сәулелену әсер етуіне ұшырауы тиіс.

37. Үздіксіз сәулелену режимінде дереккөздің қажетті жұмыс жағдайын индикациялау қарастырылуы тиіс. Дереккөздің жағдайы және конвейер қозғалысы бөгеумен байланысты болуы тиіс.Конвейер қозғалысының жылдамдығын ұдайы бақылап және тіркеп отыру қажет.

38. Үлестік сәулелену режимі кезіндедереккөздің орын ауыстыруы жәнеөнімнің әр сериясы үшін экспозиция уақыты бақылануы және тіркелуі тиіс.

39. Қажетті дозаны алу үшін сәулелену көзінің ыдырауын немесе зарядтауға дейінгіні ескере отырып, сәулелену уақытын және конвейер қозғалысының жылдамдығын түзету керек.Конвейерді орнату немесе жылдамдығы параметрлерінің қолданылу мерзімін құжатпен бекітіп, қатаң бақылап отыру керек.

Электрондар жылдамдатқышы бар радиациялық қондырғылар

40. Әрбір контейнерге дозиметр салынуы тиіс.

41. Байлам ағымының, электрондар қуатының, ұңғының енінің және конвейер жылдамдығының орташа мәнін үздіксіз тіркеу қажет. Бұл параметрлерді конвейердің жылдамдығын қоспағанда пайдалануға берілген кезде анықталған белгіленген шекте бақылап отыру қажет, себебі олар өздігінен болатын өзгерістерге ұшырауы мүмкін.

Құжаттама

42. Келіп түскен контейнерлер мен сәулеленуден өткен және кәсіпорыннан шығарылған контейнерлер саны сәйкес келуі және ілеспе құжатта көрсетілген мәндерге сай болуы тиіс. Кез келген айырмашылықтар тіркелуі және тексерілуі тиіс.

43. Радиациялық қондырғының операторы әрбір жүктемеде немесе өнім сериясында әрбір контейнермен алынған сіңірілген доза мәнінің ауқымына жазбаша түрінде куәландырылады.

44. Технологиялық жазбалар және сәулеленуден өткен өнімнің әр сериясы үшін бақылау бойынша жазбалар тексеріледі және оған арнайы тағайындалған тұлға қол қояды және сақталады. Сақтау әдісі мен орны сәулеленуді жүргізген ұйымдар мен дәрілік препаратқа тіркеу куәлігін ұстаушы арасында келісіледі .

45. Радиациялық қондырғы валидациясына жататын құжаттама жарамдылық мерзімі өткеннен кейін бір жыл бойы немесе қан кезең ұзағырақ екеніне байланысты осы қондырғыда сәулеленуден өткен соңғы өнім шығарылғаннан кейін кемінде бес жыл бойы сақталады.

Микробиологиялықбақылау

46. Микробиологиялық мониторингкедәрілік заттарды өндіруші жауапты. Ммикробиологиялық мониторинг өндірістік ортаны мониторингілеуді және тіркеу дерекнамасында белгіленген сәулелену алдында өнімді бақылауды қамтиды.

Тиісті өндірістік практика
стандартына (GMP)
13- қосымша

Клиникалық зерттеулерге арналған дәрілік препараттар

Қағидат

Клиникалық зерттеулерге арналған дәрілік препараттар осы Қағидаға сәйкес өндіріледі. Дәрілік препараттың сатысына қарай басқа да тиісті нұсқаулар назарға алынады. Үдеріс туралы білімнің кеңею шамасына қарай өзгері мүмкіндігін қамтамасыз ету үшін және дәрілік препараттың әзірлену сатысына жауап беру үшін жұмыс істеу әдісі к

Клиникалық зерттеулерде тіркелген препараттар қабылдаған емделушілермен салыстырғанда зерттеу субъект қосымша қауіптер туындауы мүмкін. Клиникалық зерттеулерге арналған дәрілік препараттар өндірісіне осы қолдану зерттеу субъектілеріне қауіп болмауына кепілдік жасау үшін, сондай-ақ клиникалық зерттеулер нәтиже емес өндіріс салдары болып табылатын қауіпсіздік, сапа немесе тиімділік жеткіліксіздігінің әсері болмауы үшін талаптар бір немесе әртүрлі клиникалық зерттеулерде тең шамада клиникалық зерттеулердің бір ғана дәрілік пре сериядан серияға тұрақтылығын қамтамасыз етуге, сондай-ақ бұндай дәрілік препаратты құжаттамалық рәсімдеу ж үдерісіндегі өзгерістерді негіздеуге арналған. Клиникалық зерттеулерге арналған дәрілік препараттар өндірісі а ресімдер, клиникалық зерттеулердің әртүрлі сызбасы болмауынан және соның салдарынан қаптамаларына әртүр қойылады, рандомизация және "жасырын" әдіс (таңбалау) пайдалану қажеттігі, сондай-ақ айқаспалы контаминаци

дәрілік препараттарды шатастырудың үлкен қаупінен тіркелген дәрілік препараттармен салыстырғанда күрделіліктермен байланысты.

Бұдан басқа, дәрілік препараттардың тиімділігі және уыттылығы туралы деректер толық емес болуы мүмкін, үдері валидациясы болмауы мүмкін немесе қайтадан қапталған немесе кейбір түрде модификацияланған тіркелг препараттар пайдаланылуы мүмкін. Осыған байланысты қызметкер клиникалық зерттеулерге арналған дәрілік пре қатысты осы Қағиданы толық түрде түсінеді және тиісті оқытудан өтеді. Клиникалық зерттеулерге арналға препараттардың сапасын қоса, клиникалық зерттеулердің мәселелері бойынша барлық жауапкершілікті мойн клиникалық зерттеулердің демеушілерімен өзара әрекеттестік анықталады. Технологиялық үдерістердің ар күрделілігі сапаны қамтамасыз етудің тиімділігі жоғары жүйесін қолдануды талап етеді.

Берілген Қосымшада сондай-ақ тапсырыстарды рәсімдеуге, жөнелтімге, тасымалдауға және клиникалық зер арналған материалдарды қайтарып беруге қойылатын талаптар анықталған, олар өзара байланысты және кл практиканың тиісті Стандартын толықтырады.

Ескертпелер

Зерттелетін затқа жатпайтын дәрілік препараттар

Клиникалық зерттеулердің субъектілері сыналатын препарат емес дәрілік препарат, плацебо немесе салыстыру түрінде болуы мүмкін. Бұндай дәрілік препараттар қатарлас ем үшін немесе алдын алу, диагностика немесе емдеу медициналық көмек көрсету үшін, және/немесе зерттеу субъектілері үшін қарастырылған талапқа сай медициналы қамтамасыз ету қажеттігі салдарынан қолданылуы мүмкін. Сондай-ақ бұндай заттарды физиологиялық реакция үшін зерттеу хаттамасына сәйкес қолдануға жол беріледі. Бұл дәрілік препараттар клиникалық зерттеулерге арнал препараттар емес және оны демеуші немесе зерттеуші жеткізуі мүмкін. Демеуші берілген дәрілік препараттардың н зерттеуін жүргізуге рұқсат сұратуға (өтінімге) сәйкестігіне, және зерттеу мақсат үшін талап етілетін сапаға ие екен болуы керек. Бұл арада ол дәрілік препараттардың дереккөзін, яғни олар тіркелген дәрілік препараттар болып табы олар қайта қапталды ма, соны ескеруі тиіс. Бұл жұмысқа Өкілетті тұлғаны тарту және оның пікірін ескеру ұсынила

Өндірісті лицензиялау және қолдануға дайындық

Клиникалық зерттеулерге арналған дәрілік препараттардың толық өндірісі, сондай-ақ оның жеке сатылары, сондай бөлудің, қаптаудың немесе оларды табыстаудың әртүрлі үдерістері лицензиялауға жатады. Алайда дәрілік преп пайдаланар алдында қолдануға дайындау үшін немесе қаптамаға салу алдында, егер бұл үдерістерді мед мекемелерде фармацевттер немесе осындай үдерістерді жүзеге асыруға құзіреті бар басқа тұлғалар іске асырса, сон клиникалық зерттеулерге арналған дәрілік препараттар тек осы мекемелерде ғана пайдалануға арналса, бұндай ли талап етілмейді.

Көрсетілген ережелер аясында қолдануға дайындық ретінде мынадай қарапайым үдерісті түсінеді:

- сынақ субъектісіне дәрілік препаратты енгізу үшін клиникалық зерттеулерге арналған дәрілік препараттың ер ұсақталуы, немесе
- клиникалық зерттеулерге арналған дәрілік препараттарды (препаратты) басқа, яғни дәрілік препаратты енгізу м тасығыш ретінде қолданатын затпен (заттармен) сұйылту немесе араластыру.

Клиникалық зерттеулерге арналған дәрілік препараттарды алу мақсатында әсер етуші затты қоса, бірнеше ингре бірге араластыру қолдануға дайындық болып табылмайды.

Клиникалық зерттеулерге арналған дәрілік препарат қолдануға дайындық үдерісіне дейін қолда болады.

Қолдануға дайындық үдерісін, мүмкін болғанынша, енгізудің дәл алдында жүзеге асыру керек.

Бұндай үдеріс клиникалық зерттеулер жүргізуге өтініште/зерттелетін дәрілік препараттың дерекнамасында және к зерттеулер хаттамасында немесе клиникалық базада бар тиісті құжаттарда көрсетіледі.

Терминдер және анықтамалар

Дәрілік препараттың дерекнамасы (product specification file) - құрамында барлық ақпарат бар (немесе тиісті к сілтеме) құжаттар кешені, бұл клиникалық зерттеулерге арналған дәрілік препараттың қаптамасы, сапасын бақылау шығаруға және дәрілік препаратты жөнелтуге рұқсат беру бойынша толық нұсқаулық құрастыру үшін қажетті өнді

Тапсырыс (order) - клиникалық зерттеулерге арналған дәрілік препараттың (препараттардың) белгілі бір бірлік м өндірісіне, қаптамасына және/немесе жеткізілуіне тапсырма.

Зерттеуші (investigator) – медициналық мекемеде клиникалық зерттеулер жүргізу үшін жауапты тұлға. Зерттеуш тобымен клиникалық зерттеулер жүргізгенде зерттеуші топ жетекшісі болып табылады, ол жауапты зерттеуші д мүмкін.

Клиникалық зерттеулер (clinical trial) – адамдарда жүргізілетін зерттеулер – зерттеу субъектілерінде клиникалық зе арналған дәрілік препараттың (препараттардың) клиникалық, фармакологиялық және (немесе) басқа да фармакоди әсерлерін анықтау немесе растау үшін және/немесе оған (оларға) жағымсыз реакцияларды анықтау үшін, және (нем

олардың) қауіпсіздігі және/немесе тиімділігін бағалау мақсатында, оның (олардың) сіңірілуін, таралуын, метаболи
шығарылуын зерттеу үшін.

Код рандомизациясы (randomization code) - рандомизацияны ескере отырып, әрбір зерттеу субъектісіне тағайында
сипатталған тізбе.

Клиникалық зерттеулерге арналған дәрілік препарат (investigational medicinal product): Клиникалық зерттеулер
салыстыру препараты ретінде зерттелетін немесе пайдаланылатын дәрілік түрдегі немесе плацебодағы
фармацевтикалық субстанция. Клиникалық зерттеулерге арналған дәрілік препараттарға сондай-ақ осыған дейін
препараттар да қатысты, егер оларды қолдану тәсілінің немесе өндірісінің (дәрілік түр немесе қаптама) тір
айырмашылығы болса, сондай-ақ оларды әлі мақұлданбаған көрсетілім бойынша пайдаланған жағдайда немесе ос
тіркелген дәрілік түр туралы қосымша ақпарат алу үшін.

Жөнелтім (shipping): Клиникалық зерттеулерге арналған тапсырыстағы дәрілік препараттарды жөнелтім ү
тасымалдау бойынша қаптаудың операциялары.

Салыстыру препараты (comparator product): Зерттелудегі немесе тіркелген дәрілік препарат (яғни белсенді бақылау
клиникалық зерттеулердегі бақылау ретінде пайдаланылатын плацебо.

Өндіруші/импорттаушы, клиникалық зерттеулерге арналған дәрілік препараттарды (manufacturer / importer of inv
medicinal products): Бекітілген тәртіп бойынша берілген, клиникалық зерттеулерге арналған дәрілік препараттарды
немесе әкелуге рұқсат лицензиясы бар тұлғалар.

Рандомизация (randomisation): Объективті емес қорытынды болуы мүмкіндігін ең төмен ету мақсатында кез
элементін пайдаланумен негізгі және бақылау тобы бойынша зерттеу субъектілерін тарату үдерісі.

"Жасырын" зерттеу ("жасырын" әдіс) (blinding): Бір немесе одан көп тараптар қатысатын зерттеудегі кл
зерттеулердің ресімі жүргізілген (жүргізілетін) терапевтік тағайындаулар туралы хабарланбаған. Қарапайым "жасы
зерттеу субъектісінің (субъектілерінің) хабарсыздығын, ал қосарлы "жасырын" әдіс – жүргізілген (жүргізілетін)
тағайындаулар туралы зерттеу субъектісінің (субъектілерінің), зерттеушінің (зерттеушілердің), бақылаушылар
кейбір жағдайларда алынған деректерді талдайтын тұлғалардың хабарсыздығын білдіреді. Клиникалық зерттеулері
дәрілік препараттарға қатысты зерттеудің "жасырын" әдіс демеушінің көрсетуіне сәйкес бұл дәрілік препа
сәйкестігін әдейі бүркемелеуді білдіреді. Кодын ашу (бүркемеленуін ашу) дәрілік препараттың сәйкестігі туралы
ашып көрсетуді білдіреді.

Демеуші (sponsor): Клиникалық зерттеуді бастауға, оны ұйымдастыруға және/немесе қаржыландыруға жауапты ж
кәсіпорын, мекеме немесе ұйым.

Сапаны басқару

1. Өндіруші немесе импорттаушы әзірлеген және тексерген сапаны қамтамасыз ету жүйесі осы Қағиданың кл
зерттеулерге арналған дәрілік препараттарына қатысты талаптарына сәйкес болуы тиіс, жазбаша ресім түрінд
рәсімделген болуы тиіс және клиникалық зерттеулердің демеушісіне қол жетімді болуы тиіс.

2. Клиникалық зерттеулерге арналған дәрілік препараттарға спецификациялар және технологиялық нұсқаулар
әзірлену үдерісінде өзгеруі мүмкін, бірақ бұл арада олардың толық бақылауын және барлық өзгерістердің қад
қамтамасыз ету керек.

Қызметкер

3. Қызметі зерттеулерге арналған дәрілік препараттарға байланысты барлық қызметкер өнімнің осы түрінің спец
байланысты тиісті оқуды өтеді.

Тіпті жұмылдырылған қызметкерлер саны аз болған жағдайларда да әрбір сериянің өндірісі үшін өндірісті жә
бақылауға жауапты жеке-дара қызметкер анықталады.

4. Өкілетті тұлға осы Қосымшаның талаптарына жауап беретін тиісті жүйелердің болуын қамтамасыз етеді. Өкілет
дәрілік препараттарды әзірлеу саласында және клиникалық зерттеулер жүргізуде жақсы дайындығы болады. К
зерттеулерге арналған дәрілік препараттарды бағалау бойынша Өкілетті тұлғаға арналған нұсқау осы Қосымша
тармағында келтірілген.

Орын-жай және жабдықтар

5. Клиникалық зерттеулерге арналған дәрілік препараттармен жұмыс жасағанда уыттылығы, белсенді
сенсибилизациялаушы қасиеттері туралы ақпарат толық болмауы мүмкін, осыған байланысты айқаспалы кон
қаупін ең аз етуге ерекше назар аудару керек. Жабдықтар мен орын-жайдың конструкциясы, сынақ және бақылау
тазалаудан кейінгі қалдықтардың рұқсат етілген концентрация шегі осы қауіптердің сипатын ескеруі тиіс. Егер
болса, өндірістік циклдармен (кампаниялармен) жұмысты ұйымдастыруға назар аударылады. Жуғыш заттар т
дәрілік препараттардың ерігіштігі ескеріледі.

Құжаттама

Спецификация және нұсқаулықтар

6. Спецификациялар (бастапқы шикізатқа, бастапқы қаптамалық материалдар, аралық өнімдер, өлшеп-оралмаған ж
өнімді), регламенттер, технологиялық нұсқаулықтар және қаптама бойынша нұсқаулықтар өнім туралы қаз
деңгейінің мүмкіндігі жеткенше толық болуы тиіс. Дәрілік препаратты әзірлеу барысында оларды мезгіл-мезгілба
жаңалау керек (қажет болғанда). Әрбір жаңа нұсқасында қазіргі уақытта қолданылатын технологияда, норматі
фармакопеялық талаптарда пайдаланылатын ең соңғы деректер ескеріледі; сондай-ақ бірізділігін қамтамасыз ету
нұсқа құрамында алдыңғы нұсқаға сілтеме болады. Дәрілік препараттың сапасы үшін салдары бар кез келген
көбіне оның тұрақтылығы және биобаламалылығы үшін, жазбаша ресімге сәйкес енгізіледі.

7. Өзгерістер енгізудің себептері құжатпен рәсімделеді; дәрілік препараттың сапасына және кез келген ағымдағы к
зерттеулерге қатысты өзгерістердің салдары зерттеледі және құжатпен рәсімделеді.

Тапсырыс

8. Тапсырыс құрамында өндіріске және/немесе өнім бірлігінің белгілі бір санының қаптамасына және/нем
жөнелтілуіне қойылатын талаптар бар. Өндірушіге тапсырысты демеуші немесе оның тапсырмасы бойынша әр
демеуші немесе тұлға береді. Тапсырыс жазбаша түрде ресімделеді (бірақ электронды тәсілмен де берілуі мүм
әртүрлі оқылудан аулақ болу үшін жеткілікті түрде анық болады. Тапсырыс ресми түрде бекітіледі және дәрілік пр
дерекнамасына және клиникалық зерттеулердің хаттамасына сілтеме жасалады.

Дәрілік препаратқа дерекнама

9. Дәрілік препаратқа дерекнама (осы Қағиданың "Терминдер және анықтамалар" бөлімін қараңыз) алдыңғы
тиісінше ізімен жүруді қамтамасыз ете отырып, дәрілік препараттың әзірленуіне қарай үздіксіз жаңарып тұрады. Д
төмендегі құжаттар кіреді (немесе оларға сілтемесі болады):

- бастапқы шикізат пен қаптаушы материалдарға спецификациялар және аналитикалық әдістемелер;
- аралық, буып-түйілмеген және дайын өнімдерге спецификациялар және аналитикалық әдістемелер;
- технологиялық нұсқаулықтар;
- өндіріс үдерісіндегі бақылау әдісі;
- заттаңбаның бекітілген көшірмесі;
- клиникалық зерттеулердің тиісті хаттамалары және рандомизация коды (қажет болғанда);
- тапсырыс берушілермен тиісті техникалық келісулер (қажет болғанда);
- тұрақтылық туралы деректер;
- сақтау және тасымалдау шарттары.

Жоғарыда келтірілген тізбе шектеу қоюға арналмаған және жеткілікті емес. Ол дәрілік препаратқа және оны
сатысына байланысты өзгеруі мүмкін. Дерекнамадағы ақпарат осы ақпаратқа рұқсаты бар Өкілетті тұлғаның нақт
қабылдау үшін және шығаруға рұқсат ету үшін дайындығын бағалауда негіз болып табылады. Егер өндіріс үдерісі
сатысы әртүрлі бөліктерде жүзеге асырылса, олардың әрқайсысында әртүрлі Өкілетті тұлға жауапты, тиісті бе
қызметіне қатысты шектеулі ақпараты бар жеке дерекнама жүргізуге жол беріледі.

Регламент және технологиялық нұсқаулар

10. Әрбір өндірістік операция немесе жөнелтім бойынша операция анық және жеткілікті түрде толық жазбаша нұ
сәйкес орындалады және жазбалардың ресімделуімен қатар жүреді. Егер операция қайталанбаса, онда регла
технологиялық нұсқаулық жасау міндетті емес. Жазбалардың тіркеу куәлігін алғаннан кейін сериялық
пайдаланылатын құжаттардың ақырғы мәтіндерін дайындау үшін ерекше маңызы бар.

11. Дәрілік препарат дерекнамасында болатын ақпарат өндіріс, қаптама, сапа бақылауы үшін сынақтар, сақтау шар
тасымалдау бойынша жазбаша нұсқаулықты егжей-тегжейлі әзірлеуде пайдаланылады.

Қаптама бойынша нұсқаулар

12. Клиникалық зерттеулерге арналған дәрілік препараттар, әдетте зерттеудің әрбір субъектісі үшін жеке к
Қапталатын өнімнің бірлік саны, сапа бақылауын жүргізу, және сақтау үшін мұрағаттық үлгілер үшін қажетті бі
ескерумен, қаптау бойынша операция басталғанға дейін анықталады. Қаптау және таңбалау аяқталғаннан кейін,
әрбір сатысы үшін өнімнің әрбір түрін дұрыс есепке алуға кепілдік болу үшін материалдық теңгерімді құрау керек.

Өнім сериясының өндірісі, бақылауы және қаптамасы бойынша жазбалар (серияға дерекнама)

13. Өнім сериясының өндірісі, бақылауы және қаптамасы бойынша жазбалардың (серияға дерекнама) қ
операцияның бірізділігінің дәл қадағалануы үшін жеткілікті толық ақпарат болуы тиіс. Бұл жазбалар қ
пайдаланылған ресімдерді немесе енгізілген өзгерістерді негіздейтін барлық елеулі ескертулер бар, олар дәріліі
туралы бұрыннан бар білімді кеңейтеді және өндірістік операцияларды жетілдіруге мүмкіндік береді.

14. Өнім сериясының өндірісі, бақылауы және қаптамасы бойынша жазбалар (серияға дерекнама) осы серия пайд
соңғы клиникалық зерттеу аяқталғаннан кейін немесе ресми тоқтатылғаннан кейін бес жылдан кем емес уақыт сақт

Өндіріс

Қаптаушы материалдар

15. Сапа бақылауының спецификациясында және әдістемелерінде қаптама материалдарының әртүрлі серияларын
түрінің айырмашылығы болуынан кездейсоқ кодты бұзуды болдырмау үшін арнайы іс-шаралар қарастырылады.

Технологиялық операциялар

16. Өндіріс үдерісінде дәрілік препаратты әзірлеу сатысында қатер шегіндегі параметрлерді және бақылау
анықтайды. Өндіріс үдерісіндегі уақытша параметрлерді және бақылау түрлерін жүре келе пайда болған тәжириб
ішінде әзірлеу бойынша алдыңғы зерттеулерден алады. Шешуші қызметкер қажетті нұсқаулықтар әзірлеуге жа
үдерісінде алған тәжірибесін ескере отырып, оларды үнемі жетілдіруге ерекше көңіл бөледі. Анықталған және ба
параметрлер қазіргі кездегі қолда бар ақпаратқа сәйкес негізделеді.

17. Зерттеуге арналған дәрілік препараттардың өндірісінің технологиялық үдерістерінің валидациясын сериялық өн
қарастырылатын көлемде жүргізу міндетті емес, бірақ орын-жай мен жабдықтар квалификацияланады. Стерил
препараттар үшін стерилизация үдерісінің валидациясы тіркелген дәрілік препараттарға арналғандай стандартта
Қажет болғанда биотехнологиялық дәрілік препараттардың қауіпсіздігіне кепілдік болу үшін осы салада қолданыс
нұсқауларда берілген ғылыми қағидаттар және әдістерге сәйкес вирустардың және/немесе биологиялық тект
қоспалардың белсенділігі жойылуын/жойылуын дәлелдеу керек.

18. Асептикалық үдерістердің валидациясы өнімнің аз мөлшерлі сериясында ерекше қиындық тудырады. Бұл жа
ортамен толтырылатын біріншілік қаптама саны өнім сериясының көбірек мөлшеріне тең болады. Нәтижен
нақтылығын қамтамасыз ету үшін мүмкін болғанынша (оның ішінде үдерістің имитациясы үшін) өнім бірлігін
санын ортамен толтыру керек. Толтыру және герметизациялау көбіне қолмен немесе жартылай автоматты опера
табылады, бұл стерильділігіне қауіп тудырады. Осыған байланысты қызметкерлерді оқытуға және әрбір оператор к
өндірістің асептикалық әдісімен валидация жүргізуге жоғары назар аударылады.

Салыстыру препаратына қойылатын талаптар

19. Дәрілік препараттар өзгергенде бұл өзгерістердің осы дәрілік препараттың сапасының бастапқы параметрле
әсер етпейтінін айғақтау үшін ол туралы жеткілікті ақпарат көлемі болуы керек (мысалы, тұрақтылығын зерт
кинетикасының салыстырмалылық тестінің, биожетімділігінің нәтижелері бойынша).

20. Бастапқы қаптамада көрсетілген салыстыру препаратының жарамдылық мерзімі қорғаныстың баламалы
қамтамасыз ете алмауы мүмкін немесе препаратпен үйлесімсіз болуы мүмкін басқа қаптамаға қайта қапталған пре
де сондай болуы мүмкін емес. Сондықтан демеуші немесе оның атынан әрекет етуші тұлға препаратты қаш
пайдалануға мүмкін болатын күнді анықтауы тиіс; бұл арада препараттың табиғатын, контейнер сипаттамасын жә
сақталатын орын жағдайын ескеру керек. Жаңа жарамдылық мерзімі негізделуі тиіс және бастапқы қаптамада к
жарамдылық мерзімінен астам болуы мүмкін емес. Жарамдылық мерзімі клиникалық зерттеудің ұзақтығымен келіс

Кодтау бойынша операциялар ("жасырын" әдіс)

21. Егер дәрілік препараттарды кодтаса, кодтауға қол жеткізуді және сақтауды қамтамасыз ететін, бірақ қажет
кодталған ("жасырын") өнімді, оның ішінде дәрілік препараттың серия нөмірін операцияға дейін кодтау
сәйкестендіруге мүмкіндік беретін жүйе болуы тиіс. Шұғыл жағдайларда дәрілік препаратты жедел сәйкестендіру
қарастыру керек.

Рандомизация коды

22. Нұсқаулықтарда клиникалық зерттеулерге арналған қапталған дәрілік препараттар үшін пайдаланылған рандом
кез келген кодын қорғау, тарату, өңдеу және сақтау бойынша барлық ресімдер, сондай-ақ кодты ашу әдісі де сипат
Тиісті жазбалар жүргізу керек.

Қаптама бойынша операциялар

23. Клиникалық зерттеулерге арналған дәрілік препараттарды қаптауда бір ғана қаптау линиясында әртүрлі өнім
бір мезгілде айналысу қажет болуы мүмкін. Тиісті ресімдерді орындау жолымен және/немесе арнайы жабдықт
арқылы және қызметкерді тиісті оқыту жолымен дәрілік препараттарды шатастырып алу қаупі ең төмен шекке келт

24. Тіркелген дәрілік препараттардың өндірісіне қарағанда, клиникалық зерттеулерге арналған дәрілік препаратта
және таңбалау бойынша операциялар күрделірек болуы және қатеге (анықталуы қиын) ұшырауға бейім болуы м
әсіресе "жасырын" әдісті пайдаланудағы сыртқы түрі ұқсас дәрілік препараттарға қатысты. Осыған байланысты
қатені болдырмау үшін, мысалы, өндіріс үдерісінде арнайы оқытылған қызметкермен заттаңбаны, линиялард
бақылаудың теңгерімін келтіру есебінен, ерекше іс-шаралар қолдану талап етіледі.

25. Қаптама клиникалық зерттеулерге арналған дәрілік препараттарды тағайындаудың аралық пункттерінде тасым және сақтағанда тиісті жай-күйде сақталуына кепілдік беруі тиіс. Екіншілік қаптама оның ашылғаны немесе т кезіндегі басқа да кез келген араласу бірден байқалатындай болуы тиіс.

Таңбалануы

26. 1 кестеде осы Қосымшаның 26-30 тармақтарында болатын талаптар жинақталған. Таңбалау зерттеу субъектісін дәрілік препаратты және зерттеуді қадағалау және сәйкестендіру мүмкіндігін қамтамасыз етеді және дәрілік пр клиникалық зерттеулер үшін дұрыс қолданылуына ықпал етеді. Заттаңбасында төмендегі ақпараттар бар, егер оны негізделмесе (мысалы, рандомизацияланған кодтаудың орталықтандырылған электрондық жүйесі болғанда):

1) келісім-шартты зерттеуші ұйымдардың немесе зерттеушінің, демеушінің атауы (аты), мекен-жайы және телеф дәрілік препаратқа, клиникалық зерттеуге және шұғыл кодын ашуға қатысты ақпарат үшін негізгі байланысушы тұ

2) дәрілік түрі, енгізу тәсілі, дозаланған бірлік саны мөлшері, және ашық зерттеулер жүргізген жағдайда препараттың атауы/шифры және оның дозасы/белсенділігі;

3) серия нөмірі және/немесе құрамындағыны сәйкестендірудің коды және қаптама бойынша операциялар;

4) егер бұл басқа жерде көрсетілмесе, зерттеулерді, медициналық мекемені, зерттеушіні және демеушіні сәйке мүмкіндік беретін зерттеудің нөмірі (коды);

5) клиникалық зерттеу субъектісінің сәйкестендіру нөмірі / емдік нөмірі және қажет болғанда визит нөмірі;

6) зерттеушінің аты-жөні (егер 1) немесе 4) тармақтарда көрсетілмеген болса);

7) қолданылуы бойынша нұсқаулық (клиникалық зерттеу субъектісіне немесе дәрілік препаратты енгізетін тұлға қосымша-параққа сілтеме болмаса басқа түсініктеме құжат келтірілуі мүмкін);

8) "Тек клиникалық зерттеулер үшін" жазуы немесе осыған ұқсас тұжырым;

9) сақтау шарттары;

10) кез келген белгісіздіктен аулақ болу үшін айы және жылы көрсетілген пайдалану мерзімі (дәрілік препаратты дейін пайдалану керегі, жарамдылық мерзімі немесе қайта бақылаудың күні көрсетіледі);

11) дәрілік препаратты тек стационарда ғана пайдалануға арналған жағдайларды қоспағанда, "Балалардың қолы жерде сақтау керек" жазуы.

27. Дәрілік препаратқа, клиникалық зерттеуге және кодты шұғыл бұзуға қатысты ақпаратты беруге арналғ байланысатын тұлғаның мекенжайы және телефон нөмірі, ол заттаңбада көрсетілмеуі мүмкін, егер зерттеу су қолдану бойынша нұсқаулық немесе осы деректер көрсетілген карточка берілсе, сондай-ақ нұсқаулық өзімен бірге үшін беріледі.

28. Деректер дәрілік препарат клиникалық зерттеу үшін қолданылатын елдің ресми тілінде (тілдерінде) берілуі Қосымшаның 26 тармағында келтірілген деректер біріншілік, сондай-ақ екіншілік қаптамада болуы тиіс (осы Қосы және 30 тармақтарында сипатталған жағдайлардан басқа). Біріншілік және екіншілік қаптаманың заттаңбасының қойылатын талаптар 1 кестеде келтірілген. Сондай-ақ заттаңбаларда басқа тілдерде де ақпарат болуы мүмкін.

29. Егер дәрілік препарат бірге қалдырылуы керек екіншілік қаптамасымен бірге біріншілік контейнерде зерттеу үшін немесе дәрілік препаратты енгізетін тұлға үшін дайындалса, және екіншілік қаптамасында осы Қосым тармағында келтірілген деректер болады, біріншілік контейнердің (немесе біріншілік контейнер құрамындағы тығындалған дозалағыш құрылғының) заттаңбасында төмендегі ақпараттар көрсетілуі тиіс:

1) демеушінің, келісім-шартты зерттеуші ұйымның немесе зерттеушінің атауы (аты);

2) дәрілік түрі, енгізу тәсілі (ішке қолдануға арналған қатты дәрілік түрлер үшін көрсетпеуге болады), дозаланған және ашық зерттеулер жүргізген жағдайда дәрілік препараттың атауы/шифры және оның дозалануы/белсенділігі;

3) серия нөмірі және/немесе құрамындағыны сәйкестендірудің коды және қаптама бойынша операциялар;

4) егер бұл басқа жерде көрсетілмесе, зерттеулерді, медициналық мекемені, зерттеушіні және демеушіні сәйке мүмкіндік беретін зерттеудің нөмірі (коды);

5) клиникалық зерттеу субъектісінің сәйкестендіру нөмірі / емдік нөмірі және қажет болғанда визит нөмірі;

30. Егер біріншілік қаптама осы Қосымшаның 26 тармағында келтірілген деректер сыймайтындай блистер не мөлшері кішкентай болса, мысалы ампула, осы деректер жазылған заттаңбасы бар екіншілік қаптама қарас Біріншілік қаптамада мыналар көрсетіледі:

1) демеушінің, келісім-шартты зерттеуші ұйымның немесе зерттеушінің атауы (аты);

2) енгізу тәсілі (ішке қолдануға арналған қатты дәрілік түрлер үшін көрсетпеуге болады), ашық зерттеулер жүргізге дәрілік препараттың атауы/шифры және оның дозалануы/белсенділігі;

3) серия нөмірі және/немесе құрамындағыны сәйкестендірудің коды және қаптама бойынша операциялар;

4) егер бұл басқа жерде көрсетілмесе, зерттеулерді, медициналық мекемені, зерттеушіні және демеушіні сәйке мүмкіндік беретін зерттеудің нөмірі (коды);

5) клиникалық зерттеу субъектісінің сәйкестендіру нөмірі / емдік нөмірі және қажет болғанда визит нөмірі;

1 кесте – Таңбалануы туралы жиынтық ақпарат (26-30 тармақтары)

a) келісім-шартты зерттеуші ұйымдардың немесе зерттеушінің, демеушінің атауы (аты), мекен-жайы және телефон нөмірі (дәрілік препаратқа, клиникалық зерттеуге және шұғыл кодын ашуға қатысты ақпарат үшін негізгі байланысушы тұлға); b) дәрілік түрі, енгізу тәсілі, дозаланған бірлік саны мөлшері, және ашық зерттеулер жүргізген жағдайда – дәрілік препараттың атауы/шифры және оның дозасы/ белсенділігі; c) серия нөмірі және/немесе құрамындағыны сәйкестендірудің коды және қаптама бойынша операциялар; d) егер бұл басқа жерде көрсетілмесе, зерттеулерді, медициналық мекемені, зерттеушіні және демеушіні	**ЖАЛПЫ ЖАҒДАЙ** Біріншілік қаптама және екіншілік қаптама үшін (26 тармақ) a[1]-k тармақтарда көрсетілген ақпараттар **БІРІНШІЛІК ҚАПТАМА** Егер біріншілік қаптаманы және екіншілік қаптаманы бірге сақтаса (29 тармақ)[5] a[2] b[3]cde тармақтарда көрсетілген ақпараттар

сәйкестендіруге мүмкіндік беретін зерттеудің нөмірі (коды);
e) клиникалық зерттеу субъектісінің сәйкестендіру нөмірі / емдік нөмірі және қажет болғанда визит нөмірі;
f) зерттеушінің аты-жөні және тегі (егер бұл a) немесе d) тармақтарда көрсетілмесе);
g) қолданылуы бойынша нұсқаулық (клиникалық зерттеу субъектісіне немесе дәрілік препаратты енгізетін тұлғаға арналған қосымша-парақ қа сілтеме болмаса басқа түсініктеме құжат келтірілуі мүмкін);
h) "Тек клиникалық зерттеулер үшін" жазуы немесе осыған ұқсас тұжырым;
i) сақтау шарттары;
j) кез келген белгісіздіктен аулақ болу үшін айы және жылы көрсетілген пайдалану мерзімі (дәрілік препаратты қай күнге дейін пайдалану керегі, жарамдылық мерзімі немесе

БІРІНШІЛІК ҚАПТАМА

Блистерлер немесе кішкене мөлшердегі қаптамалар (30 тармақ)[5]

a^2 $b^{3,4}$ cde тармақтарда көрсетілген ақпараттар

қ а й т а
бақылаудың күні
көрсетіледі);
k) дәрілік
препаратты тек
стационарда ғана
пайдалануға
арналған
жағдайларды
қоспағанда, "
Балалардың қолы
жетпейтін жерде
сақтау керек"
жазуы.

Ескертулер.

[1] Егер зерттеу субъектісіне дәрілік препараттарды қолдану бойынша нұсқаулық немесе осы деректер көрсетілген карточка берілсе, заттаңбада дәрілік препаратқа, клиникалық зерттеулерге және кодты шұғыл ашуға қатысты ақпарат алу үшін байланысатын негізгі тұлғаның мекенжайы мен телефон нөмірі болмауы мүмкін, сондай-ақ бұл нұсқаулық оны барлық уақытта өзімен бірге ұстау үшін берілген (Осы қосымшаның 27 тармағын қараңыз).

[2] Дәрілік препаратқа, клиникалық зерттеулерге және кодты шұғыл ашуға қатысты ақпарат алу үшін байланысатын негізгі тұлғаның мекенжайы мен телефон нөмірін жазудың керегі жоқ.

[3] Ішке қолдануға арналған қатты дәрілік түр жағдайында енгізу жолын көрсетпеуге болады.

[4] Дәрілік түрін және дозаланған бірлік мөлшерін көрсетпеуге болады.

[5] Егер осы қосымшаның 26 тармағында келтірілген ақпарат екіншілік қаптамада болса.

31. Жоғарыда келтірілген ақпаратты түсіндіру үшін символдар немесе пиктограмма пайдаланылуы мүмкін препаратқа қатысты қосымша ақпараттар, сақтандырулар және/немесе қолдану бойынша нұсқаулық берілуі мүмкін
32. Клиникалық зерттеулерде түпнұсқалық контейнерде, түпнұсқалық қаптаманы жауып қалмау үшін, төмендегі ж медициналық мекемені, зерттеушіні және зерттеу субъектісін сәйкестендіруге мүмкіндік беретін демеушінің, келіс зерттеуші ұйымның атауы (аты), зерттеудің нөмірі (коды) қосымша келтіріледі:
1) өндірістің жеке үдерістерінде немесе қаптамада қажеттілік болмағанда;
2) зерттеуде қолданыстағы заңнамаға сәйкес тіркелген, өндірілген немесе импортталған дәрілік заттар пайдаланыл
3) зерттеуге тіркеуде бекітілген қолданылуына сәйкес аурулары бар емделушілер қатысса.33. Клиникалық зе арналған дәрілік препаратты пайдаланудың жарамдылығының күнін өзгерту керек болса, қаптамаға қосымша затта . Қосымша заттаңбаға дәрілік препаратты пайдаланудың ең соңғы жаңа күні, сондай-ақ қайтадан серия нөмірі к Қосымша заттаңбаны пайдаланудың ескі күнінің үстінен жапсыруға болады, бірақ ол сапа бақылауы үшін керек бастапқы нөмірін жаппайды. Бұл операция дәрілік заттарды өндіруге лицензиясы бар кәсіпорында жүзеге асырыла, егер ол негізді болса, бұны зерттеу мекемесінде клиникалық зерттеу жүргізуші фармацевт, болмаса оның бақ сондай-ақ қолданыстағы заңнама талаптарына сәйкес басқа да медицина қызметкерлерімен жүзеге асырылуы мүмк мүмкін болмаса, операцияны тиісті оқуды өткерген клиникалық зерттеудің мониторы (мониторлары) жүргізе ала операцияны арнайы және стандартты операциялық рәсімдерге сәйкес осы Қағиданың қағидаттарына сәйкес ж болғанда, келісім-шарт бойынша жүзеге асырады; операция жүргізуді екінші тұлға бақылайды. Қосымша затта клиникалық зерттеулердің құжаттарында, сондай-ақ серияға қатысты жазбаларда (серия дерекнамасында) мұқ құжатпен ресімделеді.

Сапаны бақылау

34. Егер үдеріс стандартталмаса немесе толық түрде валидацияланбаса, ол жағдайда өнімнің әрбір сериясы спецификациясына сәйкестігіне кепілдікті қамтамасыз ету үшін сынақтың мәні артады.
35. Сапа бақылауы дәрілік препараттың дерекнамасына сәйкес және клиникалық зерттеу жүргізуге өтінімде өкіле демеуші берген ақпаратқа сәйкес жүзеге асырылады. Кодтау тиімділігін тексеруді жүргізеді және оның нәтижелері ресімдейді.

36. Клиникалық зерттеулерге арналған дәрілік препараттың үлгілері екі мақсатта: біріншіден, аналитикалық с
арналған үлгілер болуын қамтамасыз ету үшін және екіншіден, дайын дәрілік препараттың үлгілері болуын қамт
үшін сақталады. Үлгілерді екі категорияға бөледі:

1) бақылау үлгісі (reference sample) – бірінші қаптамадағы бастапқы шикізаттың, қаптаушы материалдарды
препараттың немесе қажеттілік туындаған жағдайда талдау жүргізу үшін сақтайтын дайын дәрілік препарат сери
үлгілері. Қатер шегіндегі аралық сатыдан алынған үлгілер (мысалы, одан кейін аналитикалық зерттеулер жү
шығарылуына рұқсат берілу қарастырылатын) және өндірушінің бақылау зонасы шегінен тыс қойылатын араль
үлгілері, егер үлгілердің тұрақтылығы мүмкіндік берсе, сақталады;

2) мұрағаттық үлгі (retention sample) – сәйкестігін растау мақсатында сақталатын дайын өнімнің сериясынан ірікте
ақырғы қаптамадағы үлгі. Мысалы, сериялардың сақтау мерзімі кезінде үлгіні немесе қаптаманы, таңбалануын, қо
бойынша нұсқаулықты байқау, сериясының нөмірі және жарамдылық мерзімі туралы ақпарат алу талап етілуі мүмк

Көптеген жағдайларда дайын өнімнің бақылауға арналған және мұрағаттық үлгілері сәйкес болады және
қаптамадағы өнімнің бірлігі болып табылады. Бұндай жағдайларда бақылауға арналған және мұрағаттық үлгілер
алмастыра алатын болып қарастырылады. Клиникалық зерттеулер үшін дәрілік препараттың бақылауға арна
мұрағаттық үлгілері, оның ішінде кодталған дәрілік препараттың үлгілері берілген серия пайдаланылған соңғы к
зерттеу аяқталғаннан кейін немесе ресми тоқтатылғаннан кейін екі жылдан кем емес сақталады (кезеңдердің қай
болуына қарай).

Мұрағаттық үлгілерді сақтауға зерттеудегі кездейсоқ жағдайларда немесе осындай зерттеулердің қайшылықты нәт
керек дәрілік препараттардың сәйкестігін растау мүмкіндігін қамтамасыз ету үшін клиникалық зерттеулер ж
туралы есеп жасалғанша ғана назар аударылады.

37. Бақылау және мұрағаттық үлгілерді сақтау орны демеуші мен өндіруші (өндірушілер) арасындағы техникалық
анықталады, оларға өкілетті органдардың өз мезгіліндегі қол жетімділікті қамтамасыз ету керек.

Клиникалық зерттеулер үшін дәрілік препараттар өндірушінің тиісті өндірістік Стандарттың, ең болмағанда осы Ст
баламалы талаптарын ұстануына кепілдік беретін Одаққа мүше мемлекет пен үшінші тарап-экспорттаушы арасы
болса дайын дәрілік препараттардың бақылау үлгісі Одаққа мүше мемлекетте немесе үшінші тарапта сақталуы тиіс
жағдайларда дайын дәрілік препараттардың бақылау үлгісі үшінші тараптағы өндірушіде сақталуы мүмкі
жағдайларда бұл негізді болуы және демеуші, Одаққа мүше мемлекеттегі импорттаушы және дәрілік препараттар
тараптағы өндірушісімен арасында техникалық келісім түріндегі құжатпен ресімделуі тиіс.

Бақылау үлгілерінің мөлшері клиникалық зерттеулер жүргізуге рұқсат алу үшін өкілетті органға берілген дәрілік п
дерекнамасындағы талаптарға сәйкес өнім сериясының екі реттен кем емес аналитикалық бақылауын жүргізуге
болуы тиіс.

Мұрағаттық үлгілер үшін дәрілік препараттарды түпкілікті қапталған бірліктеріне қатысты ақпаратты, егер ондаі
жеткілікті ақпаратты қамтамасыз ете алса, жазбаша немесе электронды жазба түрінде сақтауға жол беріле
жағдайларда сақтау жүйесі осы Қағиданың 11 Қосымшасындағы талаптарға сәйкес болуы тиіс.

Серияны шығаруға рұқсат беру

38. Өкілетті тұлға белгіленген талаптар мен осы Қосымшаның талаптарының орындалуына көз жеткізгеннен кейін
арналған (осы Қосымшаның 43 тармағын қараңыз) дәрілік препараттардың шығарылуына рұқсат беру (осы Қосым
тармағын қараңыз). Өкілетті тұлға осы Қосымшаның 40 тармағында келтірілген факторларды ескеруі тиіс.

39. Өкілетті тұлғаның клиникалық зерттеуге арналған дәрілік препараттарға қатысты өз міндеттерін орындауын
аталған әртүрлі факторлар әсер етеді:

1) дәрілік препарат өндірілген, бірақ тіркелмеген. Клиникалық зерттеулер жүргізуге өтінім бергенде клиникалық з
арналған дәрілік препараттың осы Қағида талаптарына сәйкес өндіріліп және дәрілік препаратқа дерекнама,
өкілетті органға демеуші берген тиісті ақпараттар тексерілгендігін куәландыру керек.

2) дәрілік препарат тіркелген, дәрілік препараттың қайда өндірілгеніне байланыссыз, дистрибьюторлар беріледі.
көрсетілген міндеттер сол күйінде қалады, бірақ дәрілік препараттың клиникалық зерттеулер және осы зерттеу үш
қаптама жасауға немесе таңбалауға, кодтау мақсатында кез келген келесі өңдеу жүргізудің өтінімге сәйкестігін
берілген деректер көлемі шектеулі болуы мүмкін. Дәрілік препаратқа дерекнама сондай-ақ көлемі бойынша шект
мүмкін (осы Қосымшаның 9 тармағын қараңыз);

3) дәрілік препарат импортталған: клиникалық зерттеулер жүргізуге өтінім бергенде оның ең кемі осы Стандартға
тиісті өндірістік Стандартға сәйкес өндіріліп және дәрілік препаратқа дерекнама, сондай-ақ өкілетті органға деме
тиісті ақпараттар тексерілгендігін куәландыру керек. Егер клиникалық зерттеулерге арналған дәрілік препаратт
әкелінсе және осы ел мен Қазақстан Республикасы арасында қабылданған келісім объектісі болып табылады, мы
мойындау туралы келісім сияқты, кез келген осыған ұқсас келісім осы дәрілік препаратқа қатысты осы Стандартға

талаптар қолданылуы қарастырылады. Өзара мойындау туралы келісім болмағанда Өкілетті тұлға өндірушінің с
туралы ақпараты негізінде осы Стандартқа баламалы талаптар қолданылатынын белгілеуі тиіс. Бұл ақпарат
өндірушілердің сапа жүйесі аудитіне қатысу жолымен алады. Және бірінші және екінші жағдайда да Өкілетті т
елдің өндірушісі берген құжаттама негізінде баға сәйкестігін орындай алады (осы Қосымшаның 40 тармағын қараң
4) салыстыру препараттарын шеттен әкелгенде, өнімнің әр сериясы осы Стандартқа баламалы талаптарға сәйкес өн
кепілдік алу мүмкін болмағанда, Өкілетті тұлға өндірілген әрбір серияның оның сапасын тиісінше растау үш
бақылау мен сынақтың барлық қажетті түрлерін өткендігін, сондай-ақ клиникалық зерттеулер жүргізуге өтінім
демеушінің өкілетті органға берген тиісті ақпараты барлығын куәландыруы тиіс.
40. Шығаруға рұқсат берер алдында өнімнің әрбір сериясын бағалауда мыналарды қарастыру керек:
- сарияға қатысты жазбалар (сарияға дерекнамалар), оның ішінде сапа дәрілік препарат дерекнамасының тапсырыс
хаттамасына және рандомизация кодына сәйкестігі туралы куәландыратын бақылауы бойынша жазбалар, өндіріс ү
бақылау бойынша жазбалар және шығаруға рұқсаттың жазбалары. Бұл жазбаға барлық ауытқулар немесе жоспа
енгізілген өзгерістер, сондай-ақ кез-келген қосымша тексерістер немесе сынақтар енгізіледі. Жазбалар толық болуы
жүйесіне сәйкес осыған өкілетті қызметкермен келісілуі тиіс;
- өндірістің шарты;
- жабдықтың валидациясы, үдерістер және әдістемелер туралы деректер;
- түпкілікті қаптамаға тексеру;
- егер қажет болса, импорттаудан кейінгі жүргізілген кез келген талдау немесе сынақтың нәтижелері;
- тұрақтылық туралы есеп;
- жеткізуші және сақталуы мен тасымалдануының шарттарын тексеру туралы деректер;
- өндірушінің сапа жүйесінің аудиттері туралы есептер;
- өндірушінің клиникалық зерттеулерге арналған дәрілік препараттарын экспортқа өндіруге құқығын растайтын (
препараттарын қоса) экспорттаушы-елдің өкілетті органдары берген құжаттар;
- қажет болғанда тіркелетін құжаттамаларға қатысты нормативтік талаптар, тиісті өндірістік Стандарттың қолд
талаптары және тиісті өндірістік Стандарттың талаптарының орындалғанының кез келген ресми расталуы;
- Өкілетті тұлға серия сапасы үшін елеулі деп санайтын барлық басқа факторлар.
Жоғарыда келтірілген факторлардың елеулілігі дәрілік препаратты өндіретін еліне, өндіруші-кәсіпорынға
препараттың тіркелу статусына (ол Одаққа мүше-мемлекеттерде немесе үшінші тарапта тіркелген), сондай-ақ
фазасына байланысты. Сарияны бағалауды орындайтын Өкілетті тұлға назарға алған барлық факторлардың қ
зерттеулер жүргізуге өтінім бергенде өкілетті органдар берген ақпараттарға сәйкестігіне демеуші кепілдік б
сондай-ақ осы Қосымшаның 44 тармағын қараңыз).
41. Егер клиникалық зерттеулерге арналған дәрілік препараттарын әртүрлі орында өндіріп және қаптаса, олар
Өкілетті тұлғалар жауапты болса, осы Қағиданың 16 Қосымшасының талаптарын орындау керек.
42. Егер қолданыстағы заңға сәйкес, қаптама немесе таңбалануды зерттеу мекемесінде клиникалық зерттеу
қатысушы фармацевт жүзеге асырса немесе оның бақылауында жүзеге асырылса, болмаса басқа медицина қызметі
асырса, онда бұл қызметті бақылау Өкілетті тұлғаның міндетіне кірмейді. Алайда демеуші жұмыстың тиісті түрде
ресімделуіне және осы Қағида талаптарына сәйкес орындалғанына кепілдік болуына жауапты. Ол осы сұрақ
Өкілетті тұлғадан ақпарат алады.

Тасымалдау

43. Клиникалық зерттеулерге арналған дәрілік препараттары шығаруға рұқсат берудің екі кезеңде рәсімделуінің а
дейін демеушінің бақылауында болады: Өкілетті тұлғаның сәйкестікке бағасы және қолданыстағы заңнама т
сақтаудан кейін клиникалық зерттеулерде пайдалану үшін демеушінің шығаруына рұқсат береді. Екі кезең де
ресімделеді, ал жазбалар тікелей демеушіде немесе оның атынан әрекет ететін тұлғада сақталады. (Дәрілік препа
Одаққа мүше-мемлекеттер арасындағы жылжуын жеңілдетуге арналған серия сертификатының үйлестірілген фор
Қосымшаның 1 Толықтырылуында келтірілген). Демеуші клиникалық зерттеулер жүргізу үшін өтінімге қосымш
барлық толық ақпаратты Өкілетті органның қарап тексергеніне және оның Өкілетті органдар бекіткен ақпара
беретініне кепілдік етеді. Осы талаптардың орындалуы туралы тиісті шарт ресімделеді. Практикалық тұрғыдан ал
талаптардың орындалуының ең жақсы тәсілі дәрілік препараттардың дерекнамасындағы өзгерістерге бақыл
табылады, бұл Өкілетті тұлға мен демеуші арасындағы техникалық келісімге кіреді.
44. Клиникалық зерттеулерге арналған дәрілік препараттарын тасымалдау демеуші немесе оның атынан әре
тұлғаның өкімімен берілген нұсқаулыққа сәйкес жүзеге асырылады.
45. Клиникалық зерттеулерге арналған дәрілік препараттары зерттеу жүргізілетін орынға жеткізілгенге дейін осы
қызметкердің дәрілік препарат кодын ашуы бойынша қағидасы анықталады.

46. Өндіруші немесе импорттаушы құрастырған жөнелтілген өнімнің толық тізімін сақтау керек. Алушының мекенжайын дәл көрсетуге ерекше назар аудару керек.

47. Зерттеуге арналған дәрілік препараттарды зерттеу жүргізудің бір орнынан екінші орнына беруді тек айрықша ж ғана жүргізу керек. Бұлай берудің тәртібі стандартты операциялық рәсіммен анықталады. Қолда бар дәрілік пр туралы мәліметтердің жиынтығы өндірушінің бақылауынан тыс болған кезең үшін, мысалы, клиникалық зер мониторингі туралы есептердің немесе зерттеу жүргізудің алдыңғы орнындағы сақтау шарттарын тіркеудің тексеріледі. Өнімді берудің мүмкіндігін бағалауда бұндай тексеру ескеріледі. Тексеруге қатысуға Өкілетті тұлға кі Қажет болғанда дәрілік препаратты өндірушіге немесе осыған құқығы бар басқа өндірушіге қайта таңбалау және о тұлға бағалауы үшін қайтару керек. Жазбаларды сақтау және ұқсас берілуді толық қадағалауды қамтамасыз ету кер

Шағымдар

48. Дәрілік препараттардың сапасы бойынша шағымдар түсуіне байланысты жүргізілген кез келген тергеу нәтижес қорытындылар өндіруші немесе импорттаушы және демеуші (егер ол бір адам болмаса) арасында талқылана шағымның клиникалық зерттеуге болжамды әсерін, дәрілік препараттың және зерттеу субъектілерінің әзірленуін ба Өкілетті тұлға және тиісті клиникалық зерттеу жүргізуге жауапты тұлға қатысады.

Кері қайтарып алу және қайтару

Кері қайтарып алу

49. Клиникалық зерттеуге арналған дәрілік препаратты кері қайтарып алу тәртібі және оның құжаттық ресімдел және өндіруші немесе импорттаушы арасында (егер ол бір адам болмаса) өзара келісіледі. Зерттеуші және кл зерттеудің мониторы кері қайтарып алуды орындағанда өз міндеттерін түсінеді.

50. Клиникалық зерттеулерде пайдаланылатын кез келген салыстыру препаратының немесе басқа да дәрілік препа жеткізушісінің демеушіге кез келген жеткізілген дәрілік препаратты кері қайтарып алу қажеттігі туралы хабарлау у болуына демеуші кепілдік береді.

Қайтару

51. Клиникалық зерттеуге арналған дәрілік препараттарды демеуші анықтаған және жазбаша мазмұнда рәсімделіп шарттарды сақтай отырып қайтару керек.

52. Қайтарылған клиникалық зерттеулерге арналған дәрілік препараттардың анық белгілері болады. Олард белгіленген бақыланатын зонада сақтайды. Қайтарылған дәрілік препараттарды есепке алу бойынша жазбалар сақт

Жою

53. Демеуші пайдаланылмаған және/немесе қайтарылған клиникалық зерттеуге арналған дәрілік препараттарды жауап береді. Демеушіден жазбаша рұқсат алмай клиникалық зерттеулерге арналған дәрілік препараттарды ж берілмейді.

54. Әрбір зерттеу өткізу орны және зерттеудің әрбір кезеңі үшін демеуші немесе оның атынан әрекет етуші тұлға теңгерім жүргізуі және жеткізілген, пайдаланылған және қайтарылған дәрілік препараттардың мөлшерін тексеруі т жүргізудің берілген орны немесе зерттеудің берілген кезеңі үшін пайдаланылмаған клиникалық зерттеуге арнал препараттарды жоюды тек тергеу жүргізілгеннен және кез келген сәйкессіздіктің қанағаттандырарлық түсінд сондай-ақ материалдық теңгерім жасалғаннан кейін жүзеге асырады. Дәрілік препаратты жою бойынша опера құжаттық ресімдеуді барлық операциялар туралы есепті беруге мүмкіндік болатындай түрде жүргізу керек. Жоқ жазбаларды демеушіде сақтайды.

55. Клиникалық зерттеуге арналған дәрілік препараттарды жою жағдайында демеушіге күні көрсетілген акті не туралы басқа құжат беріледі. Бұл құжаттарда серия нөмірі және/немесе емделуші нөмірі (немесе оларды мүмкіндігін қамтамасыз етеді), және жойылған дәрілік препараттардың мөлшері анық көрсетіледі.

1 Толықтыру

[ӨНДІРУШІНІҢ БЛАНКІСІ]

Серия сертификатының мазмұны

1) клиникалық зерттеу жүргізуге өтінім берілуіне сәйкес, оны қолдануға жарамдылығына қарай дәрілік пре препараттардың) атауы (аты) / дәрілік препараттың идентификаторы (идентификаторлары).

2) нөмірі (нөмірлері) EudraCT (Клиникалық зерттеулердің деректерінің жалпы еуропалық базасы) және бар демеушінің хаттамасының код нөмірі

3) дозалануы

Клиникалық зерттеуге арналған дәрілік препараттың әрқайсысы үшін (плацебоны қоса) барлық белсенді фарма субстанциялардың доза бірлігіндегі атауы және мөлшері.

4) дәрілік түрі.

5) Қаптама көлемі (контейнер) және типі (мысалы, құтылар, бөтелкелер, блистерлер).
6) партия/сериялар нөмірі.
7) жарамдылық мерзімінің / қайталап бақылаудың / пайдалану мерзімінің аяқталу күні.
8) сертификат беретін Өкілетті тұлға тұратын өндірушінің атауы мен мекенжайы.
9) 8 тармақта көрсетілген алаң үшін өндіріске лицензия нөмірі.
10) түсіндірмелер/ескертулер.
11) өкілетті тұлға пікірі бойынша елеулі болып табылатын кез келген қосымша ақпарат.
12) сертификация туралы өтінім
13) "Мен бұл серияның талаптарға сәйкестігін растаймын (растаудың тиісті түрі таңдалады, дәрілік препар жеткізілуінің төменде аталған болжамды нұсқаларына қарай отырып):
14) дәрілік препарат Одаққа мүше-мемлекетте өндірілген, бірақ Одаққа мүше-мемлекетте тіркелмеген. Кл зерттеулер жүргізуге өтінім бергенде клиникалық зерттеулерге арналған дәрілік препараттың осы Қағида талаптар өндіріліп және дәрілік препаратқа дерекнама, сондай-ақ өкілетті органға демеуші берген тиісті ақпараттар тексер куәландыру керек.
15) дәрілік препарат Одаққа мүше-мемлекетте тіркелген, дәрілік препараттың қайда өндірілгеніне байланысс мүше-мемлекеттегі дистрибьюторлар беріледі. Жоғарыда көрсетілген міндеттер сол күйінде қалады, біра препараттың клиникалық зерттеулер және осы зертету үшін арнайы қаптама жасауға немесе таңбалауға, кодтау м кез келген келесі өңдеу жүргізудің өтінімге сәйкестігін растайтын берілген деректер көлемі шектеулі болуы мүмк препаратқа дерекнама сондай-ақ көлемі бойынша шектеулі болуы мүмкін (осы Қағиданың 13 Қосымшасының 9 қараңыз).
16) дәрілік препарат тікелей үшінші тараптан импортталған: клиникалық зерттеулер жүргізуге өтінім бергенде он осы Стандартда мазмұндалғанға баламалы талаптарға сәйкес өндіріліп және дәрілік препаратқа дерекнама, сондай- органға демеуші берген тиісті ақпараттар тексерілгендігін куәландыру керек. Егер клиникалық зерттеулерге арнал препараттар үшінші тараптан әкелінсе және осы ел мен Одаққа мүше-мемлекет арасында қабылданған келісім болып табылады, мысалы, өзара мойындау туралы келісім сияқты, кез келген осыған ұқсас келісім осы дәрілік қ қатысты осы Стандартға баламалы талаптар қолданылуы қарастырылады. Өзара мойындау туралы келісім б Өкілетті тұлға өндірушінің сапа жүйесі туралы ақпараты негізінде осы Стандартға баламалы талаптар қолдан белгілеуі тиіс. Бұл ақпаратты әдетте өндірушілердің сапа жүйесі аудитіне қатысу жолымен алады. Және бірінші ж жағдайда да Өкілетті тұлға басқа елдің өндірушісі берген құжаттама негізінде баға сәйкестігін орындай алады.
17) сертификатқа қол қойған Өкілетті тұлғаның аты –жөні
18) қолы
19) қол қою күні

Түсіндірме жазба

Клиникалық зерттеулерге арналған дәрілік препаратты осы Қағиданың берілген Қосымшасында 43 тармақта сипат кезеңді рәсім аяқталғанға дейін Одаққа мүше-мемлекеттердегі клиникалық зерттеулерде пайдалануға болмайды. Бі – әрбір серияның сертификациясы осы Толықтырудың 13 тармағына сәйкес өндірушінің немесе импорттаушыны тұлғасымен аяқталуы және құжаттамасы ресімделуі тиіс.

Қоса жүрген Өкілетті тұлғаның қолы қойылған серия сертификаты бар клиникалық зерттеулерге арналға препараттың сериясына, оны Одаққа мүше-мемлекеттер шегінде жылжытылуында, егер Одаққа мүше-ме заңнамасында басқаша қарастырылмаса, осы Толықтырудың 13 тармағында көрсетілген ережеге қатысты одан а жасауға болмайды.

Тиісті өндірістік практика
стандартына (GMP)
14-қосымша

Ескерту. 14-қосымшаға өзгеріс енгізілді – ҚР Денсаулық сақтау министрінің 08.05.2019 № ҚР ДСМ-71 (алғашқы ресми жарияланған күнінен кейін күнтізбелік он күн өткен соң қолданысқа енгізіледі) бұйрығымен.

Донорлық қаннан немесе плазмадан алынған дәрілік
препараттарды өндіру
Терминдер және анықтамалар

қан компоненті (blood component) - әртүрлі әдістермен дайындалуы мүмкін емдік қан құрамы (эритроцитер, лейкоциттер, тромбоциттер және плазма);

қан (blood) – донордан алынған және трансфузия үшін немесе әрі қарай өндіру үшін өңделген тұтас қан;

донор қанынан немесе плазмадан алынатын дәрілік препараттар (medicinal products derived from human blood or human plasma) – мемлекеттік немесе мемлекеттік емес кәсіпорындарда өндірістік жолмен өндірілген қан компоненттерінің негізіндегі дәрілік препараттар;

өңдеу (processing) – қан компоненттерін алу кезеңдерінің кез келгені, ол қан алудан кейін, қан компонентерін алу (мысалы, қан компонентерін айыру және қатыру) алдында жүзеге асырылады. Осы Қосымшада қан алу жөніндегі мекемелерде орындалатын, фракциялау үшін пайдаланылатын плазма үшін тән болып табылатын операциялар да қосымша өңдеу деп түсіндіріледі.

Плазманың негізгі дерекнамасы – дәрілік препараттың тіркеу дерекнамасына кірмейтін бөлек құжат. Онда аралық фракцияларды/субфракцияларды, қосымша заттарды және плазманың бөлігі болып табылатын белсенді фармацевтикалық субстанцияларды, дәрілік препараттарды немесе медициналық бұйымдарды өндіру үшін бастапқы шикізат ретінде пайдаланылатын тұтас донорлық плазма сипаттамасына қатысты барлық тиісті нақты ақпарат бар.

жауапты тұлға Responsible Person) – қан алу/тексеру жөніндегі мекемелерде арнайы тағайындалған тұлға,

Жауапты тұлға:

- әрбір бірліктегі, олардың тағайындалуына қарамай-ақ, қанды немесе оның компоненттерін алуды және тексеруді, сондай-ақ (трансфузияға арналған жағдайда) оларды өңдеудің, сақтаудың және босатудың заңнамаға сәйкес жүргізілуін қамтамасыз ету;

- ұсыныс жасауға, рұқсат беруге, аккредитациялауға немесе лицензиялауға қатысты уәкілетті органдарға тиісті ақпаратты жеткізу;

- қан алу/тексеру мекемелерінде заңнаманың барлық талаптарының орындалуына.

2. Жауапты тұлғаға мамандыққа қатысты келесі шарттар қойылуы тиіс:

- медицина немесе биология саласынан жоғары білімінің болуы;

- донордан қан және қан компоненттерін алу/тексеру емесе оларды өңдеу, сақтау немесе тарату саласы бойынша ең кемінде екі жыл жұмыс өтілінің болуы.

3. Жауапты тұлғаның жоғарыдағы 1 тармақта көрсетілген міндеттері тиісті мамандығы бар және осы міндеттерді орындау үшін жұмыс өтілі бар басқа тұлғаларға берілуі мүмкін.

4. Қанды алу/тексеру мекемелері уәкілетті органға жоғарыда көрсетілген 1 тармақтағы міндетті жауапты тұлғаның, сондай-ақ жоғарыда көрсетілген 3 тармақтағы басқа тұлғалардың фамилиясын (аты, әкесінің аты) оларға жүктелген нақты міндеттер жөніндегі ақпаратпен бірге мәлімдеуі тиіс.

5. Егер жауапты тұлға немесе жоғарыда көрсетілген 3 тармақтағы тұлға тұрақты немесе уақытша негізде алмасады, қан алу/тексеру жөніндегі кәсіпорын жаңа жауапты тұлғаның фамилиясын (аты, әкесінің аты) және оның тағайындалған күнін уәкілетті органға бірден хабарлауы тиіс.

Фракциялауға арналған плазма (plasma for fractionation): антикоагулянты бар контейнерге сұрыптап алынған, қанның жасушалық компоненттерін бөлгеннен кейін қалатын, немесе афереза процедурасы кезінде антикоагулянты бар қанды үздіксіз сүзу немесе центрифугалау жәрдемімен сепарациялаудан кейін қалатын донор қанының сұйық бөлігі. Ол плазмадан, атап айтқанда, альбуминнен, қан ұю факторларынан және адам иммуноглобулинінен алынатын дәрілік препараттарды өндіруге арналған.

Қан препараттары (blood products): донор қанынан немесе плазмадан алынған дәрілік препараттар.

Үшінші ел үшін келісімшарт бойынша фракциялау бағдарламасы (third countries contract fractionation program): Үшінші елден (Одаққа мүше емес мемлекет) алынған бастапқы шикізатты пайдаланып, донор плазмасынан дәрілік препараттарды фракциялау немесе өндіру жөніндегі кәсіпорында келісімшарт бойынша фракциялау жүргізу; мұндайда өндірілген өнім Одақ аумағында қолдануға арналмаған.

Уәкілетті тұлға (Qualified Person): Бұл дәрілік заттарды өндіруші тағайындаған тұлға, ол дәрілік заттардың оларды мемлекеттік тіркеу кезінде белгіленген талаптарға сәйкес келуін қадағалайды және дәрілік заттардың осы Қағиданың талаптарына сәйкес өндірілуіне кепілдік береді. Уәкілетті тұлғаның міндеттері осы Қағиданың I бөлімінің 2 тарауында және 16 Қосымшасында толық сипатталған.

Қан алу/тексеру жөніндегі мекеме (blood establishment): Донор қанын немесе қан компоненттерін алу мен тексерудің, олардың әрі қарай арналуына қарамай-ақ, кез келген аспектісіне, сондай-ақ трансфузияға

арналған жағдайда олардың өңделуіне, сақталуына және жеткізілуіне жауапты мекеме. Бұл термин ауруханаларда қан қорларына қолданылмайды, бірақ плазмаферез жүргізілетін мекемелерге қолданылады .

Фракциялау, фракциялау жөніндегі кәсіпорын (fractionation, fractionation plant): Фракциялау – бұл кәсіпорында (фракциялау жөніндегі кәсіпорын) әртүрлі, мысалы, тұнбаға түсіру, хроматография сияқты физикалық және химиялық әдістердің жәрдемімен плазма компоненттерін бөлетін/тазалайтын технологиялық үдеріс.

1. Қолданылу саласы

1.1. Осы Қосымшаның Ережелері Қазақстан Республикасының аумағында фракцияланған немесе импортталған донор қанынан немесе плазмадан алынатын дәрілік препараттарға қолданылады. Қосымша осындай дәрілік заттар үшін бастапқы шикізатқа да (мысалы, донор қанына) қолданылады. Бұл талаптар медициналық бұйымдарды қамтитын донор қанының немесе плазманың (мысалы альбуминнің) тұрақты фракцияларына да қолданылады.

1.2. Осы Қосымша донор қанынан немесе плазмадан алынатын дәрілік препараттарды фракциялау үшін және өндіру үшін пайдаланылатын донор қанын өндіруге, сақтауға және тасымалдауға қатысты осы Қағиданың арнайы талаптарын белгілейді.

1.3. Осы Қосымшада бастапқы шикізат үшінші елден импортталған жағдайлардағы, сондай-ақ үшінші ел үшін келісімшарт бойынша фракциялау бағдарламалары жағдайларындағы арнайы ережелер белгіленген.

1.4. Бұл Қосымша трансфузияға арналған қан компоненттері үшін қолданылмайды.

2. Қағидат

2.1. Донор қанынан немесе плазмадан алынатын дәрілік препараттар (сондай-ақ бастапқы шикізат ретінде пайдаланылатын олардың активті фармацевтикалық субстанциялары) осы Қағиданың талаптарына, сондай-ақ дәрілік препараттың тіркеу дерекнамасына да сәйкес келеді. Олар биологиялық дәрілік препараттар және бастапқы шикізат ретінде қарастырылады, оларда адам жасушалары немесе сұйықтықтары (қанды немесе плазманы қоса) сияқты биологиялық субстанциялар бар. Шикізат көздерінің табиғаты биологиялық болғандықтан, олардың өзіне тән белгілі ерекшеліктері болады. Мысалы, егер бастапқы шикізат жұқпалы агенттермен, әсіресе вирустармен контаминацияланса. Сондықтан осындай дәрілік препараттардың сапасы мен қауіпсіздігі бастапқы шикізаттың және оның шығу көздерінің бақылануына, сондай-ақ жұқпалы маркерлерді тексеруді, вирустарды жою және активтілігін жоюды қоса, әрі қарай жүргізілетін технологиялық рәсімдерге де байланысты.

2.2. Дәрілік препарат үшін бастапқы шикізат ретінде пайдаланылатын барлық активті фармацевтикалық субстанциялар осы Қағиданың талаптарына жауап береді (осы Қосымшаның 2.1 тармағын қараңыз). Донор қанынан немесе плазмадан алынатын бастапқы шикізатты алу мен тексеруге қатысты төменде белгіленген талаптарды ұстану қажет. Алу мен тексеруді стандарттарға және спецификацияларға сәйкес келетін тиісті сапа жүйесіне сай жүргізеді. Бұдан басқа, донордан бастап реципиентке дейінгі қадағалануына қатысты және күрделі жағымсыз реакциялар мен күрделі жағымсыз құбылыстар жөніндегі ескертпелерге қатысты қолданыстағы талаптарды орындайды. Бұдан басқа, фармакопеялық талаптар басшылыққа алынады.

2.3. Үшінші елден импортталатын донор қанынан немесе плазмадан алынатын дәрілік препараттарды өндіруге арналған бастапқы шикізат, егер бұл дәрілік препараттар Одаққа мүше мемлекеттерде қолдану немесе таратуға арналған дәрілік препараттар болса, қанды алу/тексеру жөніндегі мекемелердің сапа жүйесіне қатысты Одаққа мүше мемлекеттердің баламалы қолданыстағы нормаларына жауап береді. Сонымен қатар донордан бастап реципиентке дейінгі қадағалануы бойынша және күрделі жағымсыз реакциялар мен күрделі жағымсыз құбылыстар жөніндегі ескертпелерге қатысты белгіленген талаптар орындалады, сондай-ақ қанның және оның компоненттерінің қолданылып жүрген талаптарға сәйкестігі қамтамасыз етіледі.

2.4. Үшінші елмен келісімшарт бойынша фракциялау бағдарламаларын орындағанда, басқа елдерден импортталған бастапқы шикізат Одаққа мүше мемлекеттердің қолданыстағы талаптарына сәйкес келеді. Қанды алу/тексеру жөніндегі мекемелердің сапа жүйесіне қатысты Одақтың қолданыстағы талаптары орындалады. Сонымен қатар донордан бастап реципиентке дейінгі қадағалануы бойынша және күрделі жағымсыз реакциялар мен күрделі жағымсыз құбылыстар жөніндегі ескертпелерге қатысты белгіленген талаптар орындалады, сондай-ақ қанның және оның компоненттерінің қолданылып жүрген талаптарға сәйкестігі қамтамасыз етіледі.

2.5. Осы Қағида қанды алу мен тексеруден кейінгі барлық сатыларына (мысалы, өңдеу (бөлуді қоса), қатыру, сақтау және өндірушіге тасымалдау) таратылады. Әдеттегідей, бұл қызмет дәрілік заттарды өндіруге лицензиясы бар кәсіпорынның Уәкілетті тұлғасының жауапкершілігі саласында болады. Егер өңдеудің плазманы фракциялауға арналған спецификалық кезеңдері қанды алу/тексеру жөніндегі мекемелерде жүргізілсе, онда арнайы Уәкілетті тұлға тағайындалады, алайда оның болуы және жауапкершілігі жауапты адамның орындайтынымен сәйкес келмеуі мүмкін. Осы спецификалық жағдайға рұқсат беру үшін және заңнамамен қарастырылған Уәкілетті тұлғаның міндеттемесінің тиісінше орындалуын қамтамасыз ету үшін, фракциялау жөніндегі кәсіпорынның (дәрілік препараттарды өндірушінің) қанды алу/өңдеу жөніндегі мекемемен келісімі болады. Келісім осы Қағиданың 1 бөлімінің 7 параграфында сипатталған талаптарға жауап береді, онда сапаны қамтамасыз ету үшін тиісті міндеттемелер және нақты талаптар белгіленеді. Қанды алу/тексеру жөніндегі мекеменің жауапты тұлғасы және фракциялау жөніндегі кәсіпорынның Уәкілетті тұлғасы (дәрілік препараттарды өндіруші) қанды алу/тексеру жөніндегі мекеменің мұндай келісімнің шарттарын орындайтынын, ал Уәкілетті тұлғаның тиісті аудиттерді жүргізуді қамтамасыз ететінін айғақтау үшін жасалған осындай келісімдерді құруға қатысады.

2.6. Құжаттамаға қойылатын арнайы талаптар және плазмадан алынатын дәрілік заттар үшін бастапқы шикізатқа қатысты басқа да шаралар плазманың негізгі дерекнамасынан көрінеді.

3. Сапаны басқару

3.1. Сапаны басқару донорлардан алудан бастан дайын өнімді жеткізуге дейінгі барлық сатыларды қамтиды. Фракциялау жөніндегі кәсіпорынға плазманы жеткізу кезеңінде, жабдықтау кезеңінің өзін де, сондай-ақ дәрілік препараттарды өндіруге арналған донор қанын немесе плазманы алумен және тексерумен байланысты барлық сатыларды қадағалауға қатысты қолданыстағы талаптар орындалады.

3.2. Дәрілік препараттарды өндіру үшін шикізат ретінде пайдаланылатын қанды немесе плазманы алуды қан алу/тексеру жөніндегі мекемелерде жүргізген жөн, ал тексеруді қолданыстағы талаптарға жауап беретін, уәкілетті орган берген тиісті рұқсаты бар сапа жүйесін қолданатын, және қолданыстағы заңнамаға сәйкес ұдайы инспекциялануға жататын зертханаларда жүргізу керек. Өндірушіде үшінші ел үшін келісім бойынша фракциялау бағдарламасы бар болғанда, ол уәкілетті органды бұл жөнінде хабардар етуге міндетті.

3.3. Плазманы үшінші елден импорттаған жағдайда ол бекітілген жабдықтаушылармен ғана (мысалы, сыртқы қоймаларды қоса, қан алу/тексеру жөніндегі мекемелермен) жеткізілуі тиіс. Бұл жабдықтаушылар фракциялау/өндіру жөніндегі кәсіпорындармен белгіленген бастапқы шикізаттың спецификацияларында көрсетілуі, және уәкілетті органмен (мысалы, инспеция жасағаннан кейін), сондай-ақ Одақтағы фракциялау жөніндегі кәсіпорынның Уәкілетті тұлғасымен бекітілуі тиіс. Осы Қосымшаның 6.8 тармағында плазмаға (фракциялауға арналған плазмалар) бастапқы шикізат ретінде баға беру және пайдалануға берілген рұқсаттар сипатталады.

3.4. Фракциялау жөніндегі кәсіпорын/дайын дәрілік заттарды өндіруші жазбаша рәсімдерге сай, олардың аудиттерін қоса, жабдықтаушыларды мамандандыруы тиіс. Қауіптерді бағалауға негізделген әрекеттерді ескеріп, жабдықтаушыларды ұдайы мамандандырудан қайталап өткізіп отырған жөн.

3.5. Фракциялау жөніндегі кәсіпорын/дайын дәрілік заттарды өндіруші жабдықтаушылар болып табылатын қан алу/тексеру жөніндегі мекемелермен жазбаша келісімдер жасауы тиіс.

Әрбір осындай келісімде, ең кемінде, келесі аспектілер көрсетілуі тиіс:

- міндеттемелерін және жауапкершілігін белгілеу;
- сапа жүйесіне және құжаттамаға қойылатын талаптар;
- донорларды іріктеу және сынақ жүргізу өлшемдері;
- қанды қан компоненттеріне бөлуге және плазмаға қойылатын талаптар;
- плазманы қатыру;
- плазманы сақтау және тасымалдау;
- қан тапсырудан/алудан кейін қадағалау және мәлімдеу (соның ішінде жағымсыз құбылыстар жөнінде).

Фракциялау жөніндегі кәсіпорында/ дәрілік заттарды өндірушіде қан алу/тексеру жөніндегі мекеме жеткізген шикізат бірліктерінің барлық сынақтарының нәтижелері бар. Бұдан басқа, қосымша мердігермен жасалған кез келген саты жазбаша келісіммен қарастырылады.

3.6. Өнімнің сапасына және қауіпсіздігіне немесе қадағалануына ықпалын тигізуі мүмкін барлық өзгерулерді жоспарлау, бағалау және құжатпен рәсімдеу үшін өзгерулерді бақылаудың тиісті жүйесі

белгіленеді. Ұсынылатын өзгерулердің әлеуеттік ықпалын бағалау қажет. Әсіресе вирустарды жою және активтілігін жою сатыларында қосымша сынақтар немесе валидация жүргізу қажеттілігі белгіленеді.

3.7. Жұқпа жұқтыратын агенттермен және жаңа жұқпа жұқтыратын агенттермен байланысты қауіптерді барынша азайту үшін, қауіпсіздігіне қатысты шаралардың тиісті жүйесі енгізілуі тиіс. Мұндай жүйе қауіпті бағалауда мыналарды қамтуы тиіс:

- плазманы өңдер алдында, күмән тудыратын дозаларды алып тастау үшін, өндірістік қорды ұстап тұру уақытын (ішкі карантин уақыты) анықтау (заңнамамен белгіленген кезең ішінде алынған дозалар, бұдан бұрын донорлардан алынған дозалардың жоғары қаупі бар дозалар анықталады, тестінің оң нәтиже беруіне байланысты, олар өңдеуден алып тасталуы тиіс).

- вирустар санының төмендеуімен байланысты барлық аспектілерді және/немесе жұқпа жұқтыратын агенттерге немесе олардың аналогтарына жүргізілген сынақтарды есепке алу;

- вирустар санын төмендету мүмкіндігін анықтау, бастапқы шикізат сериясының шамасын және өндіріс үдерісінің бұрыннан бар басқа да аспектілерін анықтау.

4. Қан алғаннан кейінгі шаралар және қадағалануы

4.1. Қолда донордан бастап, қан алу/тексеру жөніндегі мекемелерде алынған дозаға дейін, және әрі қарай, дәрілік препарат сериясына дейін, сондай-ақ кері бағытта қадағалауға мүмкіндік беретін жүйе бар.

4.2. Өнімнің қадағалануына жауапкершілік айқындалады (қандай да болсын кезеңнің болмауына жол берілмейді):

донордан және қан алу/тексеру жөніндегі мекемелерде алынған дозадан бастап, фракциялау жөніндегі мекемеге дейін (бұл қан алу/тексеру жөніндегі мекемелердегі жауапты тұлғаның міндеті болып табылады);

фракциялау жөніндегі мекемеден бастап дәрілік препаратты өндірушіге және дәрілік препаратты немесе медициналық бұйымдарды өндіруші болып табылатын-табылмайтынына қарамастан, қандай да болсын мердігерлік қызметкерге дейін (бұл Уәкілетті тұлғаның міндеті болып табылады).

4.3. Толық қадағалануы үшін қажетті деректерді, егер заңнамамен басқаша белгіленбесе, кем дегенде 30 жыл сақтау қажет.

4.4. Осы Қосымшаның 3.5 тармағында көрсетілген қан алу/тексеру жөніндегі мекемелер (соның ішінде тексеретін зертханалар) мен фракциялау жөніндегі мекеме/өндіруші арасындағы келісімдер қан алудан кейінгі шаралары және қадағалануы плазма алудан бастап дайын өнімді шығаруға рұқсат беруге жауапты барлық өндірушілерге дейінгі барлық желіні қамтығанына кепілдік беруі тиіс.

4.5. Қан алу/тексеру жөніндегі мекемелер фракциялау жөніндегі мекемені/өндірушіні өнімнің сапасына немесе қауіпсіздігіне ықпалын тигізуі мүмкін қандай да болсын жағдай жөнінде, сондай-ақ донорды қабылдаудан немесе плазманы шығаруға рұқсат беруден кейін алынған маңызды басқа ақпарат, мысалы кері ақпарат (қан алудан кейін алынған ақпарат) туралы хабардар етуі тиіс. Егер фракциялау жөнінде кәсіпорын/өндіруші басқа ел аумағында болса, ақпаратты дәрілік препараттарды шығаруға рұқсат беруге жауапты, Одаққа мүше мемлекеттегі өндірушіге мәлімдегені жөн. Екі жағдайда да мұндай ақпарат, егер оның дайын өнімнің сапасына және қауіпсіздігіне қатысы бар болса, қарамағына фракциялау жөніндегі кәсіпорын/дәрілік препараттарды өндіруші кіретін уәкілетті органның қарауына дейін жеткізілуі тиіс.

4.6. Егер қан алу/тексеру жөніндегі мекемеге уәкілетті органның жүргізген инспециясының нәтижесі бұрыннан бар лицензияның/сертификаттың/рұқсаттың күшін жойған жағдайда, осы Қосымшаның 4.5 тармағында көрсетілгендей мәлімдеме жасауы қажет.

4.7. Стандартты операциялық рәсімдерде қан алудан кейін алынған ақпараттарды басқару сипатталады, мұндайда лицензиялық талаптар және уәкілетті органдарды хабардар ету рәсімдері есепке алынуы тиіс. Қан алудан кейін заңнама талаптары белгілеген тиісті шараларды алдын ала қарастыру қажет.

5. Бөлмелер және құрал-жабдық

5.1. Микробтық контаминацияны немесе өзге материалдың плазма сериясына еніп кетуін барынша азайту мақсатында, плазма бірліктерін ерітуді және біріктіруді осы Қағиданың 1 Қосымшасында белгіленген тазалықтың кем дегенде D класының талаптарына сәйкес келетін аймақтарда жүргізген жөн. Бетке киілетін тұмылдырық пен қолғапты қоса, тиісті киімдерді пайдалану керек. Технологиялық үдеріс барысындағы ашық өнімдермен жүргізілетін басқа да барлық операцияларды осы Қағиданың 1 Қосымшасында тиісті талаптарды қанағаттандыратындай жағдайларда жүзеге асырған жөн.

5.2. Осы Қағиданың 1 Қосымшасының талаптарына сәйкес, әсіресе плазмасы бар контейнерлерді ашу кезінде, сондай-ақ еріту және біріктіру кезінде өндірістік ортаға ұдайы мониторинг жүргізген жөн. Қолдануға жарамдылық критерийлері белгіленуі тиіс.

5.3. Донор плазмасынан алынатын дәрілік препараттарды өндіргенде вирустарды жою немесе активтілігін жоюдың тиісті әдістері пайдаланылуы және өңделген өнімнің әлі өңделмеген өніммен контаминациясына жол бермеудің тиісті шаралары қабылдануы тиіс. Вирустардың активтілігін жоюдан кейін жүргізілетін технологиялық үдерістің сатылары үшін арнайы арналған бөлек бөлмелерді және құрал-жабдықты пайдаланған жөн.

5.4. Ағымдағы өндірістің валидациялық сынақтары кезінде пайдаланылатын вирустармен контаминациялану қаупін болдырмау үшін, вирустар мөлшерін төмендету әдістерінің валидациясына өндірістік техникалық заттарды пайдаланып жүргізбеген жөн. Аталған жағдайда валидацияны тиісті нормативтік құқықтық актілер бойынша жүргізу керек.

6. Өндіріс

Бастапқы материалдар

6.1. Бастапқы материалдар тиісті фармакопеялық статьялардың талаптарына сәйкес келуі, сондай-ақ тиісті тіркеу дерекнамасында, соның ішінде плазма дерекнамасында болатын жағдайларды қанағаттандыруы тиіс. Бұл талаптар қан алу/тексеру жөніндегі мекеме мен фракциялау жөніндегі кәсіпорын/өндіруші арасында жазбаша келісіммен берілуі тиіс (осы Қағиданың 3.5. тармағын қараңыз). Оларды сапа жүйесінің жәрдемімен бақылаған жөн.

6.2. Үшінші ел үшін келісімшарт бойынша фракциялау бағдарламасы үшін бастапқы материалдар осы Қағиданың 2.4 тармағындағы нұсқаулардың талаптарына сәйкес келуі тиіс.

6.3. Алу типіне байланысты (мысалы, тұтас қанды алу немесе автоматты аферез) өңдеудің әртүрлі сатылары қажет болуы мүмкін. Өңдеудің барлық сатылары (мысалы, центрифугаттау және/немесе бөлу, сынамаларды сұрыптау, таңбалау, қатыру) жазба нұсқауларда белгіленуі тиіс.

6.4. Әсіресе таңбалау кезінде бірліктер мен үлгілердің қандай да болсын шатасуына, сондай-ақ, мысалы, түтік сегменттерін кескенде/контейнерлерді тығындағанда қандай да болсын контаминацияға жол бермеген жөн.

6.5. Қатыру плазмада құбылмалы, мысалы, ұю факторлары болып табылатын протеиндердің бөлініп шығуының аумалы сатылары болып табылады. Сондықтан қатыруды қан алуды алғаннан кейін мүмкіндігінше тезірек валидациялық әдіс арқылы жүзеге асыру керек. Мұндайда тиісті фармакопеялық статьяларға сәйкес талаптарды ұстану қажет.

6.6. Қанды немесе плазманы фракциялау жөніндегі кәсіпорында сақтау және оны тасымалдау шарттары белгіленуі және анықтау мен жабдықтаудың барлық кезеңдерінде құжатпен рәсімделуі тиіс. Белгіленген температурадан қандай да болсын ауытқулар болса, фракциялау жөніндегі кәсіпорынды бұдан хабардар еткен жөн. Сапасы бағаланудан өткен құрал-жабдықты және валидациядан өткен рәсімдерді пайдалану қажет.

Бастапқы шикізат ретінде пайдаланылатын фракциялауға

арналған плазманы бағалауға/шығаруға рұқсат беру

6.7. Фракциялау үшін (карантиннен) плазманы шығаруға рұқсат беру дайын өнімді өндіру үшін қажетті сапаны қамтамасыз ететін рәсімдер және жүйелер арқылы жүзеге асырылуы мүмкін. Плазма фракциялау жөніндегі кәсіпорынға/өндірушіге жауапты тұлғаның (немесе, үшінші елде қан/плазманы алған жағдайда, баламалы міндеттері және біліктілігі бар тұлғаның) фракциялауға арналған плазманың тиісті келісімдерде белгіленген талаптарға және спецификаға сәйкес келетіндігі, сондай-ақ барлық сатылардың осы Қағидамен сәйкес жүргізілгенін құжатпен айғақтағаннан кейін ғана жеткізілуі мүмкін.

6.8. Фракциялау жөніндегі кәсіпорынға түскен фракциялауға арналған плазмасы бар барлық контейнерлерді пайдалануға Уәкілетті тұлға рұқсат етуі тиіс. Уәкілетті тұлға плазманың фармакопеялық статьялардың барлық талаптарына сәйкес келетіндігін, сондай-ақ тиісті тіркеу дерекнамасының, соның ішінде плазманың негізгі дерекнамасының шарттарын қанағаттандыратынын, немесе, үшінші ел үшін келісімшарт бойынша фракциялау бағдарламасы үшін плазманы пайдаланған жағдайда осы Қосымшаның 2.4 тармағында көрсетілген барлық талаптарды қанағаттандыратынын айғақтауы тиіс.

Фракциялауға арналған плазманы өңдеу

6.9. Фракциялау үдерісі сатыларының өнімге және өндірушіге байланысты айырмашылықтары бар. Әдеттегідей, олар фракциялау/тазалаудың әртүрлі операцияларын қамтиды, ал олардың кейбіреулері ықтимал контаминацияны жоюға/активтілігін жоюға мүмкіндік беруі мүмкін.

6.10. Біріктіру, біріктірілген плазмадан үлгілерді сұрыптау, фракциялау/тазалау және вирустарды жою/активтілігін жою үдерістеріне қойылатын талаптарды белгілеу және оларды қатаң ұстану керек.

6.11. Вирустың активтілігін жою үдерісінде пайдаланылатын әдістерді валидацияланған рәсімдерді қатаң сақтай отырып қолданған жөн. Бұл әдістер вирустың активтілігін жою рәсімдерін валидациялаған кезде пайдаланылған әдістерге сәйкес келуі тиіс. Вирустың активтілігін жоюдың барлық сәтсіз рәсімдерін мұқият тексерген жөн. Валидацияланған технологиялық үдерісті орындау вирустардың мөлшерін азайту рәсімдерінде аса маңызды болып табылады, өйткені қандай да болсын ауытқулар дайын өнімнің қауіпсіздігі үшін қауіп төндіруі мүмкін. Осы қауіптерді есепке алатын рәсімдер болуы тиіс.

6.12. Қандай да болсын қайталап өңдеуді немесе артығымен өңдеуді сапа үшін қауіптерді басқару жөніндегі шараларды жүргізгеннен кейін ғана және технологиялық үдерістердің белгілі бір сатыларында ғана жүргізуге болады, бұл тиісті тіркеу дерекнамасында көрсетілген.

6.13. Дәрілік препараттарды немесе вирустарды жою/активтілігін жою рәсімдерінен өткен және әлі мұндай рәсімдерден өтпеген аралық өнімдерді дәл бөлу/айыру үшін жүйе болуы тиіс.

6.14. Қауіптерді басқарудың мұқият жүргізілген үдерісінің нәтижелеріне байланысты (эпидемиологиялық деректердің ықтимал айырмашылықтарын ескеріп), егер бір кәсіпорында плазманы/шығу тегі әртүрлі аралық өнімді өңдеген жағдайда, дәл бөлудің қажетті рәсімдерін және белгіленген валидацияланған тазарту рәсімдерінің болуын қоса, өндірістік циклдерді қағидат бойынша өндіруге рұқсат етілуі мүмкін. Осындай шаралар үшін талаптар тиісті нормативтік құқықтық актілерге негізделуі тиіс. Үшінші елмен келісімшарт бойынша фракциялау бағдарламалары жағдайында арнайы құрал-жабдықты пайдаланудың қажет екендігі-еместігі мәселелері қауіптерді басқару үдерісінің жәрдемімен шешілуі тиіс.

6.15. Тұрақтылығы жөніндегі деректер негізінде сақтауға арналған аралық өнімдер үшін сақтау мерзімін белгілеген жөн.

6.16. Жабдықтау желілерінің барлық кезеңдерінде аралық өнімдерді және дайын дәрілік препараттарды сақтау және тасымалдауға талаптар белгіленуі және құжатпен рәсімделуі тиіс. Сапасы бағалаудан өткен құрал-жабдықтарды және валидациядан өткен рәсімдерді пайдаланған жөн.

7. Сапаны бақылау

7.1. Вирустарға немесе басқа да жұқпа жұқтыратын агенттерге жүргізілетін сынақтарға қойылатын талаптарды жұқпа жұқтыратын агенттер жөніндегі жаңа білімдерді және сынақтардың валидациялық әдістерінің болуын ескеріп белгілеген жөн.

7.2. Плазманың алғашқы біркелкі пулын (мысалы, криопреципитатты плазма пулынан айырғаннан кейін) тиісті фармакопеялық талаптар бойынша тиісті сезімталдығы және ерекшелігі бар валидациялық әдістерді пайдаланып бақылаған жөн.

8. Аралық және дайын өнімді шығаруға рұқсат беру

8.1. Бақылау нәтижесінде вирус-маркер/антиденелерге қатысты жағымсыз деп мойындалған плазма пулдарынан өндірілген, сондай-ақ фармакопеялық талаптарға (вирустардың мөлшерін шектейтін қандай да болсын арнайы шектерді қоса) және бекітілген спецификацияларға сәйкес келетін сериялардың ғана шығаруға рұқсат етіледі.

8.2. Кәсіпорын ішінде әрі қарай өңдеу үшін немесе басқа кәсіпорынға жеткізу үшін аралық өнімдері шығаруға рұқсат беруді, сондай-ақ дайын дәрілік препараттарды шығаруға рұқсат беруді Уәкілетті тұлға, бекітілген тіркеу дерекнамасының талаптарын сақтай отырып, жүзеге асыруы тиіс.

8.3. Уәкілетті тұлға үшінші ел үшін келісімшарт бойынша фракциялау бағдарламасы үшін пайдаланылатын аралық немесе дайын өнімдерді шығаруға рұқсат беруді тапсырыс берушімен келісілген нормативтер негізінде, сондай-ақ осы Қағиданың талаптарына сәйкес жүзеге асыруы тиіс. Егер мұндай дәрілік препараттар Одақ аумағында пайдалануға арналмаған болса, оған Одаққа мүше мемлекеттердің белгілеген фармакопеялық талаптары қолданылмауы мүмкін.

9. Плазма пулдарының үлгілерін сақтау

9.1. Плазманың бір пулы бірнеше сериялар және/немесе дәрілік препараттарды өндіру үшін пайдаланылуы мүмкін. Плазманың әрбір тексерілетін үлгілерін, сондай-ақ тиісті жазбаларды плазманың осы пулынан алынған барлық дәрілік препараттардың ішінен сақтау мерзімі өте үлкен осы пулдан алынған дәрілік препараттың сақтау мерзімі аяқталғаннан кейін бір жылдан азға сақтаған жөн.

10. Қалдықтарды жою

10.1. Қалдықтарды, бір реттік және ауытқыған (мысалы, контаминацияланған бірліктер, жұқпа жұқтырған донорлардан алынған бірліктер, сондай-ақ қандар, плазмалар, аралық өнімдер немесе жарамдылық мерзімі өтіп кеткен дайын дәрілік препараттар) материалдарды қауіпсіз сақтаудың және жоюдың жазбаша рәсімдері бар, ол құжатпен ресімделеді.

Тиісті өндірістік практика
Стандартына (GMP)
15-қосымша

Біліктілік және валидация

Қағидат

1. Осы Қосымшада дәрілік препараттарды өндіруге қолданылатын біліктілік және валидация қағидаттары сипатталған. Берілген талаптарға қатер шегіндегі процестер (жабдықтар) параметрлерінің сәйкестігін дәлелдеу мақсатында дәрілік затты өндірушілер дәрілік заттар өндірісіне пайдаланылатын процестер мен жабдықтар валидациясын жүргізуі тиіс. Валидация, сондай-ақ өнімнің сапасына әсер етуі мүмкін орын-жайлардың, жабдықтар мен процестердің айтарлықтай өзгерісінде жүргізілуі мүмкін. Валидация жөніндегі жұмыстардың құрамы мен көлемін анықтау үшін қауіптерді бағалауға негізделген тәсілді пайдалану керек. Осы Қағиданың талаптарына сәйкес өндірушілер олар жүргізген нақты операцияның қатер шегіндегі аспектілерін бақылауды растау үшін валидация бойынша қандай жұмыс қажеттігін анықтауы тиіс. Өнімнің сапасына әсер етуі мүмкін орын-жайға, жабдыққа және процестерге енгізілетін айтарлықтай өзгерістер валидациядан өтеді. Валидацияны жүргізу саласын және көлемін анықтау үшін қауіптерді бағалауға негізделген тәсілдер пайдаланылады.

Валидацияны жоспарлау

2. Валидация бойынша барлық жұмыс жоспарланады. Валидация бағдарламасының негізгі элементтері валидацияның негізгі жоспарында немесе баламалы құжаттарында нақты анықталады және құжатпен ресімделеді.

3. Валидацияның негізгі жоспары қысқа, нақты және айқын нысанда құрылған жалпылама құжат болып табылады.

4. Валидацияның негізгі жоспарында кемінде төмендегі ақпарат бар:

1) валидацияны жүргізу мақсаты;

2) валидация жөніндегі қызметті ұйымдастыру сызбасы;

3) валидацияға жатқызылатын барлық орын-жайлар, жүйелер, жабдықтар мен процестердің тізбесі;

4) құжаттама нысаны: хаттамалар мен есептер үшін пайдаланылатын нысан;

1) жұмыстың орындалуын жоспарлау және кестесі;

2) өлшемдерді бақылау;

3) қолда бар құжаттарға сілтемелер

5. Ірі жобаларды орындаған жағдайда валидацияның жеке негізгіжоспарын құру қажеттілігі туындауы мүмкін.

Құжаттама

6. Біліктілік пен валидацияның қандай жағдайда жүргізілетінін көрсете отырып жазбаша хаттама жасалады, ол тексеріледі және бекітіледі. Хаттамада қатер шегіндегі сатылар мен тиімділік критерийлері көрсетіледі.

7. Ауытқуларды жоюға қажетті ұсынылатын өзгерістерді қоса, кез келген байқалған ауытқулар мен қорытындыларға қатысты пікірі бар алынған нәтижелерді жиынтықтайтын біліктілік және/немесе валидация хаттамасына айқаспалы сілтемелері бар есеп дайындалды. Хаттамада келтірілген жоспарға енгізілген кез келген өзгерістерді тиісті дәйектемесімен құжатпен ресімдеу керек.

8. Біліктілік сәтті аяқталғаннан кейін біліктілік пен валидацияның келесі сатысына көшу үшін ресми жазбаша рұқсаттама ресімделеді.

Біліктілік

Жобаның біліктілігі

9. Жаңа орын-жайларға, жүйелер немесе жабдықтарға валидация жүргізудің бірінші элементі жобаның біліктілігі болып табылады.

10. Жобаның осы Қағиданың талаптарына сәйкестігін құжатпен ресімдеу және көрсету керек.

Монтаждау біліктілігі

11. Монтаждау біліктілігін жаңа немесе модификацияланған орын-жайлар, жүйелер мен жабдықтар үшін жүргізеді.

12. Монтаждау біліктілігі төмендегі элементтерді қамтиды (бірақ олармен шектелмейді):

1) қолданыстағы техникалық сызбалар мен спецификацияларға сәйкестікке жабдықтар, құбырлар, қосымша жүйелер мен құралдарды монтаждауды тексеру;

2) пайдалану және жұмыс бойынша жеткізуші нұсқаулығының толықтығы мен салыстырылуын, сондай-ақ техникалық қызмет көрсетуге қойылатын талаптарды бағалау;

3) калибрлеуге қойылатын талаптарды бағалау;

4) құрылымдарда пайдаланылған материалдарды тексеру.

Қызмет істеу біліктілігі

13. Қызмет істеу біліктілігі монтаждау біліктілігінен кейін орындалады.

14. Қызмет істеу біліктілігі төмендегі элементтерді қамтиды (бірақ олармен шектелмейді):

1) процестер, жүйелер мен жабдықтар туралы білімге қарай сынақтар;

2) жоғарғы және төменгі жол берілетін шектерге тең жұмыс параметрлері кезінде, яғни "өте нашар жағдай" жағдайында жабдықтың қызмет етуінің сынақтары.

15. Қызмет істеу біліктілігін сәтті аяқтау калибрлеу, пайдалану және тазалау, операторларды оқыту, сондай-ақ профилактикалық техникалық қызмет көрсету талаптарын белгілеу бойынша нұсқаулықтарды ақырғы ресімдеуге ықпал етуі тиіс. Бұл орын-жайлар, жүйелер және жабдыққа ресми қабылдау жүргізуге мүмкіндік береді.

Пайдалану біліктілігі

16. Пайдалану біліктілігі монтаждау біліктілігі және қызмет істеу біліктілігі сәтті аяқталғаннан кейін орындалады.

17. Пайдалану біліктілігі төмендегі элементтерді қамтиды (бірақ олармен шектелмейді):

1) процесс, сондай-ақ техникалық құралдар, жүйелер немесе жабдықтар туралы білім негізінде жасалған ұқсас қасиеттері бар таңдап алынған алмастырғыштарды немесе модельдеуші препаратты, өндірісте қолданылатын нақты бастапқы шикізаттар мен материалдарды пайдалану арқылы жүргізілетін сынақтар;

2) жоғарғы және төменгі жол берілетін шектерге тең жұмыс параметрлері кезіндегі сынақтар.

18. Пайдалану біліктілігі жеке жұмыс сатысы ретінде қарастырылғанмен, кейбір жағдайларда оны қызмет ету біліктілігімен бірге жүргізген дұрыс.

Белгіленген (пайдаланылған) техникалық құралдар,

орын-жайлар мен жабдықтар біліктілігі

19.Берілген талаптарға жұмысқа арналған қатер шегіндегі параметрлердің сәйкестігін растайтын және негіздейтін деректер болуы тиіс. Бұдан бөлек, калибрлеу, тазалау, профилактикалық техникалық қызмет көрсету және пайдалану, сондай-ақ операторларды оқыту және есептерді жүргізу бойынша нұсқаулықтар құжатпен ресімделеді.

Процесс валидациясы

Жалпы талаптар

20. Осы Қосымшада қысқаша келтірілген талаптар мен қағидаттар дәрілік түрлердің өндірісіне қолданылады. Олар жаңа процестердің бастапқы валидациясына, өзгертілген процестердің кейінгі валидациясына жіне екінші қайтара валидацияға қолданылады.

21. Процесс валидациясы, әдетте, дәрілік препараттың іске асырылуы және сатылуы басталғанға дейін аяқталады (даму болашағы валидациясы). Мұндай валидация мүмкін болмаған ерекше жағдайларда ағымдағы өндіріс (қатар жүретін валидация) кезінде процестер валидациясын жүргізу қажет. Біршама уақыт бойы жүргізілген процестер де валидациялауға жатады (ретроспективтік валидация).

22. Пайдаланылатын орын-жайлар, жүйелер мен жабдықтар мамандандырылады, ал сынақтардың талдамалық әдістемелері валидацияланады. Валидация жүргізуге қатысатын қызметкер тиісінше оқытылады.

23. Берілген талаптарға сәйкес олардың жұмыстарын растау мақсатында орын-жайлар, жүйелер, жабдықтар мен процестерді мерзімдік бағалауды жүргізу керек.

Перспективалық валидация

24. Перспективалық валидация төмендегі элементтерді қамтиды (бірақ олармен шектелмейді):

1) процестің қысқаша сипаттамасы;

2) зерттеуге жатқызылатын процестің қатер шегіндегі сатыларының тізбесі;

3) олардың калибрленуі туралы мәліметтерді көрсете отырып, пайдаланылатын орын-жайлар/ жабдықтар тізбесі (өлшеу/бақылау/тіркеу жабдығын қоса);

4) шығарған кездегі дайын спецификациясы;

5) қажет болғанда талдамалық әдістемелер тізбесі;

6) өндіріс процесіндегі ұсынылатын бақылау нүктелері және тиімділік критерийлері;

7) қажет болғанда тиімділік критерийлерімен және талдамалық әдістемелер валидациясымен жүргізілуі тиіс қосымша сынақтар;

8) сынамаларды іріктеп алу жоспары;

9) тіркеу әдістері және нәтижелерді бағалау;

10) қызметтері мен міндеттері;

11) жұмыстарды орындаудың болжамды кестесі.

25. Белгіленген процестің көмегімен (спецификацияларға сәйкес келетін компоненттерді пайдалана отырып) әдеттегі жағдайда дайын өнімнің бірқатар сериясын өндіруге болады. Теориялық тұрғыдан алып қарағанда орындалған өндірістік циклдер және жасалған бақылаулар саны өзгергіштік және үрдістің әдеттегі дәрежесін белгілеу, сондай-ақ бағалау үшін деректердің қажетті мөлшерін алу үшін мүмкіндік беруге жеткілікті болып табылады. Процесті валидациялау үшін үш бірізді серияларды/циклдерді орындау жеткілікті деп саналады, онда параметрлер берілген шектерде болады.

26. Валидация кезінде серия өлшемі өнімді өнеркәсіптік шығарған кездегі серия өлшеміне сәйкес келеді.

27. Егер валидация кезінде өндірілген серияларды сату немесе жеткізу жоспарланса, онда оларды өндіру шарты валидацияны жүргізудің қанағаттанарлық нәтижесін қоса, тіркеу дерекнамасына және осы Қағиданың талаптарына толық сәйкес келеді.

Қатар жүретін валидация

28. Ерекше жағдайларда валидация бағдарламасы аяқталғанға дейін сериялық өндірісті бастауға болады.

29. Қатар жүретін валидацияны жүргізу туралы шешім негізделеді, құжатпен ресімделеді және оны осыған құқығы бар тұлғалар бекітеді.

30. Қатар жүретін валидация үшін құжаттамаға қойылатын талаптар перспективалық валидация үшін белгіленген талаптар сияқты болып табылады.

Ретроспективтік валидация

31. Ретроспективтік валидация тек іріктеліп алынған процестер үшін жүргізіледі. Егер өнімнің құрамына, технологиялық процеске немесе жабдыққа жуықта өзгерістер енгізілген болса, оны жүргізуге жол берілмейді.

32. Мұндай процестердің ретроспективтік валидациясы алдыңғы деректерге енгізделеді. Бұл ретте арнайы хаттама мен есеп құру және қорытынды мен ұсынымдар беру арқылы алдыңғы пайдалану деректеріне шолу жүргізу қажет етіледі.

33. Мұндай валидацияға арналған дерек көздері мыналарды қамтиды (бірақ онымен шектелмейді): өндіріс және өнім сериясының қаптамасы жөніндегі жазбалар, өндірістің бақылау карталары, техникалық қызмет көрсету бойынша журналдар, қызметкерлердегі өзгеріс туралы деректер, процесс мүмкіндігін зерттеу, дайын өнім туралы деректер, соның ішінде үрдіс картасы, сондай-ақ сақтау барысындағы оның тұрақтылығын зерттеу нәтижелері.

34. Ретроспективтік валидация жүргізуге арналған өнім сериясы қарастырылған кезең ішінде өндірілген барлық сериялар үшін, соның ішінде спецификацияларға сәйкес келмейтін барлық сериялар үшін ұсынылатын таңдау болып табылады. Процестің тұрақтылығын дәлелдеу үшін өнімнің жеткілікті мөлшердегі сериясы бар. Процестің ретроспективтік валидациясын жүргізген кезде қажетті мөлшерді немесе қажетті деректер түрін алу үшін мұрағаттық үлгілердің қосымша сынақтары қажет болуы мүмкін.

35. Ретроспективтік валидациясын жүргізген кезде процестің тұрақтылығын бағалау үшін өндірілген серияларға бірізділікпен 10-30-дан деректерге талдау жасау керек, алайда тиісті дәйек болған кезде зерттелетін сериялар саны азаяды.

Тазалау валидациясы

36. Тазалау валидациясын тазалау рәсімінің тиімділігін дәлелдеу үшін жүргізу керек. Өнімнің, жуғыш заттардың, сондай-ақ микробтық контаминацияның тасымалданатын қалдықтары үшін таңдап алынған

шектерді дәйектеу қолданылатын материалдардың қасиеттеріне негізделуі тиіс. Бұл шектік мәндер нақты қолжетімді және тексеруге болады.

37. Қалдықтарды немесе контаминанттарды анықтау үшін валидацияланған талдамалық әдістемелер пайдаланылады. Әрбір талдамалық әдістеме үшін анықтау шегі қалдықтардың немесе контаминанттардың белгіленген жол берілетін деңгейін табу үшін жеткілікті болып табылады.

38. Әдетте, өніммен жанасатын жабдықтардың беткейлерін тазалау рәсімдерінің ғана валидациясын жүргізу қажет. Алайда, өніммен жанаспайтын жабдық бөлшектеріне де назар аудару керек. Процестің аяқталуы мен тазалау арасында, сондай-ақ тазалау мен келесі процестің басталуы арасында уақыт аралығының ұзақтығына валидация жүргізу керек. Тазалау жүргізу арасында уақыт аралықтары мен тазалау әдістерін анықтау керек.

39. Өте ұқсас өнімдер және процестермен байланысқан тазалау шаралары үшін ұқсас өнімдер мен процестердің ұсынылатын қатарын таңдауға болады. Мұндай жағдайларда "өте нашар жағдай" тәсілін пайдалану арқылы бір валидациялық зерттеу жүргізуге болады, онда барлық қатер шегіндегі факторлар ескерілген.

40. Тазалау шарасын валидациялау үшін бірізді үш тазалау циклін сәтті жүргізу жеткілікті.

41. "Таза болғанша сынақтан өткізу" әдісі тазалау шарасын валидациялауды алмастырмайды.

42. Егер жойылатын заттар уытты немесе қауіпті болса, онда олардың орнына осындай заттардың физико-химиялық қасиеттерін модельдейтін өнімдерді пайдалануға болады.

Өзгерістерді бақылау

43. Егер бастапқы шикізаттың, өнім компоненттерінің, технологиялық жабдықтың, өндірістік орта (немесе учаске) параметрлерін, өндіру тәсілін немесе бақылау әдісін өзгерту қажет болсанемесе өнімнің сапасына немесе процестің жаңғыртылуына әсер ететін кез келген басқа өзгерістер болжанса, қабылдануы тиіс әрекеттерді сипаттай отырып, жазбаша шаралар болуы тиіс. Өзгерістерді бақылау рәсімдері өзгертілген процестің бекітілген спецификацияларға сәйкес келетін қажетті сападағы өнімді алуға мүмкіндік беретінін дәлелдеуге арналған деректердің қажетті санын алуды қамтамасыз етуі тиіс.

44. Өнімнің сапасына немесе процестің жаңғыртылуына әсер ететін барлық өзгерістер ресми жарияланады, құжатпен ресімделеді және бекітіледі. Өзгерістердің орын-жайларда, жүйелерде және жабдықтарда өнімге ықтималды әсер етуін бағалау қажет, соның ішінде қауіптерге талдау жүргізу қажет. Екінші қайтара біліктілік және екінші қайтара валидациялау көлемі мен қажеттілігі анықталады.

Екінші қайтара валидациялау

45. Олардың берілген талаптарға сәйкестігін дәлелдеу үшін тазалау шараларын қоса орын-жайлар, жүйелер, жабдықтарға кезеңдік бағалау жүргізу керек. Егер елеулі өзгерістер болмаса, онда екінші қайтара валидациялаудың орнына орын-жайлар, жүйелер, жабдықтар және процестердің белгіленген талаптарға сай келетінін куәландыратын есеп құру керек.

Терминдер мен анықтамалар

Біліктілікке және валидацияға жатқызылатын және осы Қағиданың "Терминдер мен анықтамалар" жалпы бөліміне енгізілмеген терминдер төменде осы Қосымшада келтірілген.

Қауіптерді талдау (riskanalysis) – жабдықтың, жүйелердің немесе процестің жұмыс істеп тұрған кезінде қатер шегіндегі параметрлерді бағалау және сипаттау әдісі.

Тазалау валидациясы (cleaningvalidation) – тазалаудың бекітілген рәсімі дәрілік заттардың өндірісіне қажетті жабдықтың тазалығын қамтамасыз ететінін құжатпен ресімделген дәлелі.

Процесс валидациясы (processvalidation) – белгіленген параметрлер аясында орындалатын процестің құжатпен ресімделген дәлелі тиімді жүзеге асырылады, жаңғыртылады және алдын ала белгіленген спецификацияларға және сапа сипаттамасына сәйкес келетін дәрілік препараттың өндірісіне әкеледі.

Монтаждау біліктілігі (installationqualification, IQ) – орын-жайлар, жүйелер және жабдықтарды (белгіленген немесе модификацияланған) монтаждаудың бекітілген жобаға, өндірушінің ұсынымдарына және /немесе пайдаланушының талаптарына сәйкес орындалғанын құжатпен ресімделген дәлелі

Жобаның біліктілігі (designqualification, DQ) - өндірістік орын-жайлардың, жабдықтардың немесе жүйелердің ұсынылған жобасы мақсатқа сай қолдану үшін жарамды болып табылатынының құжатпен ресімделген дәлелі

Қызмет ету біліктілігі (operationalqualification, OQ) - орын-жайлар, жабдықтар немесе жүйелердің (белгіленген немесе модификацияланған) барлық қарастырылған жұмыс режимдерінде ұсынылған талаптарға сәйкес қызмет істейтінінің құжатпен ресімделген дәлелі

Пайдалану біліктілігі (performancequalification, PQ) - орын-жайлар, жабдықтар немесе жүйелердің бірге пайдаланған кезде бекітілген талаптарға және процестің сипаттамаларына сәйкес тиімді және жаңғыртылатын көрсеткіштермен жұмыс істейтінінің құжатпен ресімделген дәлелі.

Өзгерістерді бақылау (changecontrol) – құжатпен ресімделген тәртіп, соған сәйкес түрлі мамандықтың білікті өкілдері ұсынылған немесе нақты енгізілген өзгерістерді қарастырады, олар орын-жайлар, жабдықтар, жүйелер немесе процестердің валидацияланған жағдайына әсер етуі мүмкін. Мұндай бақылаудың мақсаты - валидацияланған қалыпта жүйені қолдауды қамтамасыз етуі және құжатпен растауы тиіс іс-шаралардың қажеттілігін анықтау.

Модельдеуші препарат (simulatedproduct) – өзінің физикалық және мүмкіндігіне қарай химиялық сипаттамалары бойынша (мысалы, тұтқырлығы, бөлшектер өлшемі, pH және т.б.) соған қатысты валидация жүргізілетін өнімге жақын материал. Көптеген жағдайларда плацебо препаратының сериясы осы сипаттамаларға ие (құрамында белсенді ингредиент жоқ өнім).

Өте нашар жағдай (worstcase) – стандартты операциялық рәсімдермен анықталған талаптар немесе процестің жұмыс параметрлерінің жоғарғы және төменгі шектік мәндеріне және бірегей талаптармен салыстырғанда процесте істен шығу немесе ақау пайда болуының барынша жоғары мүмкіндігін негіздейтін олармен байланысты факторларға жататын талаптар. Мұндай талаптар процестің істен шығуына немесе өнімде ақау пайда болуына міндетті түрде әкелмейді.

Перспективалық валидация (prospectivevalidation) – іске асыруға арналған өнімнің сериялық өндірілуі басталғанға дейін орындалатын валидация.

Екінші қайтара валидациялау (re-validation) – өзгерістерді бақылау шарасына сәйкес енгізілген процестегі /жабдықтағы өзгерістердің процестің сипаттамаларын және өнімнің сапасын нашарлатпайтындығына кепілдікті қамтамасыз ету үшін процесті валидациялауды қайталау.

Ретроспективтік валидация (retrospectivevalidation) – өндіріс және өнім серияларын бақылау туралы жиналған деректерге негізделген іске асырылатын өнімнің өндірістік сериялық процесін валидациялау.

Жүйе (system) – жалпы мақсатта қолданылатын жабдықтар кешені.

Қатар жүретін валидация (concurrentvalidation) – іске асыруға арналған өнімнің ағымдағы (сериялық) өндірісі кезінде орындалатын валидация.

Тиісті өндірістік практика
стандартына (GMP)
16-қосымша

Шығару мақсатында өнім сериясының сәйкестігін өкілетті тұлғаның растауы

1. Қолданылу саласы

1.1. Берілген Қағиданың осы Қосымшасында Өкілетті тұлға орындаған сәйкестігін растау тәртібі және тіркелген немесе экспорт үшін өндірілген дәрілік препараттардың сериясын шығарудың талаптары анықталған.

1.2. Қосымшасында сондай-ақ әртүрлі орында немесе әртүрлі өндірушілермен орындалатын өнім сериясының өндірісі немесе талдау жүргізу бірнеше кезеңге бөлінген жағдайлар да, сондай-ақ аралық сериясын немесе буып-түйілмеген өнімді дайын өнімнің екі немесе одан да көп сериясына бөлінуі қарастырылған. Осы Қосымшасы сондай-ақ берілген Қағиданың 13 Қосымшасында келтірілген клиникалық зерттеулерге арналған дәрілік препараттарға да қолдануға қатысты.

1.3. Осы Қосымшаның кейбір қан препараттары және иммунобиологиялық дәрілік препараттар үшін спецификасы бар болуы мүмкін Өкілетті орган тарапынан серия шығарылуына рұқсатқа қатысы жоқ.

1.4. Өнім сериясының шығарылуына негізгі талаптар тіркеу дерекнамасында келтіріледі. Осы Қосымшаның ережесі осы негізгі талаптарға қайшы келмейтін салаларда қолданылады.

2. Қағидат

2.1. Дайын өнімнің әрбір сериясы Өкілетті тұлғадан ішке нарыққа немесе экспортқа оның шығарылуына дейін анықталған талаптарға сәйкестігіне растау алуы керек.

2.2. Өнім сериясының шығарылу рәсімін реттеу мақсаты мыналар болып табылады:

серияның өндіріске лицензиясының, тіркеу дерекнамасының және осы Қағиданың немесе осы Қағидаға баламалы деп мойындалған басқа елдің тиісті өндірісінің осыған ұқсас Стандартының талаптарына,

сондай-ақ оны шығару алдындағы басқа да кез келген тиісті заңнама талаптарына сәйкес өндірілгені және тексерілгеніне кепілдік;

ақауын зерттеу немесе серияны кері қайтарып алу қажет болғанда оны шығаруға рұқсат беруші Өкілетті тұлғаның және тиісті жазбалардың жеңіл сәйкестендірілуіне кепілдік.

3. Кіріспе

3.1. Дәрілік препараттың сериясын өндіру, оның ішінде сапа бақылауы сатыларға бөлінеді, оны әртүрлі өндірістік алаңдарда және әртүрлі өндірушілермен орындалуы мүмкін. Әрбір саты тіркеу дерекнамасына, осы Қағиданың және дәрілік заттар, медициналық мақсаттағы бұйым айналымындағы саланың заңнамасына сәйкес орындалады, дайын өнім сериясының оны шығару алдында анықталған талаптарға сәйкестігін растау рәсімін жүзеге асыратын Өкілетті тұлға осыны басшылыққа алады.

3.2. Өнеркәсіптік өндіріс жағдайында, әдетте, бір Өкілетті тұлғаның өндірістің әрбір сатысын мұқият зерттеуге мүмкіндігі болмайды. Дайын өнім сериясының сәйкестігін растайтын Өкілетті тұлға жеке сұрақтар бойынша басқа Өкілетті тұлғаның қорытындысына сүйенуі мүмкін. Бұндай жағдайларда Өкілетті тұлға алдын ала осындай сенімнің негізділігіне өзінің жеке тәжірибесі арқылы, болмаса олар мойындаған сапа жүйесі аясында басқа Өкілетті тұлғаның растауы негізінде көз жеткізеді.

3.3. Басқа елде өндірістің жеке сатыларын орындағанда өндірістің сәйкестігіне және сапа бақылауын жүргізуге осыған ұқсас талаптар осы елдегі өндірістің қатысушысына да қойылады. Бұл жағдайда да дәрілік препараттардың өндірісі сондай-ақ тіркеу дерекнамасы талаптарына сәйкес жүзеге асырылады. Өндірушінің өз қызметін өз елінің заңына сәйкес жүзеге асыруға және осы Қағиданың және тиісті өндірістің Стандартын, ең кемі осы Қағидаға баламалы талаптарын орындауға лицензиясы бар.

3.4. Осы Қосымшада пайдаланылатын кейбір терминдерге осы Қосымшаның "Терминдер және анықтамалар" тарауында келтірілген нақты мән берілген.

4. Жалпы талаптар

4.1. Дайын өнімнің бір ғана сериясының оны шығару алдындағы өндірісінің, әкелудің, бақылау мен сақтаудың әртүрлі сатысы (кезең) әртүрлі өндірістік алаңдарда жүзеге асырылуы мүмкін. Барлық осы өндірістік алаңдардың осы серияның оның шығарылуына дейін анықталған талаптарға сәйкестігін растайтын және қызметін ең болмағанда, бір Өкілетті тұлғаның бақылаумен жүзеге асыруға өндіріске бір немесе бөлек-бөлек лицензиясы бар. Алайда өнімнің нақты сериясының тиісті өндірісі, іске қосылған учаскелердің санына байланыссыз, дайын өнімнің осы сериясының шығару алдында анықталған талаптарына сәйкестігін растайтын Өкілетті тұлғаның жалпы қадағалауында болады.

4.2. Өнімнің әртүрлі сериялары Одаққа мүше мемлекеттермен өндіріс және тарату шарттарын өзара мойындау туралы келісімі бар әртүрлі елдерде өндірілуі немесе импортталуы және сатуға шығарылуы мүмкін. Бұл арада тіркеу куәлігінің ұстаушысы, сондай-ақ өз құзырында өнім сериясын шығаруға құқығы бар әрбір өндірістік алаңның, нақты өнім сериясы шығарылған алаңның дәл мекенжайының көрсетілімі бар, және оның сапасының анықталған талаптарға сәйкестігін растауға жауапты Өкілетті тұлға туралы ақпаратқа ие.

4.3. Шығаруға рұқсат беру алдында дайын өнімнің сериясының анықталған талаптарға сәйкестігін растаушы Өкілетті тұлға, өз шешімін өндірісте пайдаланылатын барлық орын-жайларды және үдерістерді , өндіріске қатысатын қызметкерлердің тәжірибесін және өндірісті жүзеге асыру аясында қолданылатын сапа жүйесін жеке білуімен негіздей алады. Ол сондай-ақ бір немесе одан көп Өкілетті тұлғалар тарапынан өндірістің аралық сатысының Өкілетті тұлға қабылдаған сапа жүйесіне сәйкестігі туралы қорытындыға да сүйенеді.

Басқа Өкілетті тұлғалар беретін бұндай растаулар құжатпен ресімделеді және сәйкестігін растауды анық көрсетеді. Бұл міндетті орындау үшін жүргізілетін жүйелік іс-шаралар жазбаша шартта көрсетіледі.

4.4. Жоғарыда келтірілген шарт Өкілетті тұлға басқа Өкілетті тұлғаның қорытындысына сүйенген жағдайларда талап етіледі. Бұл шарт негізінен осы Қағиданың 7 қосалқы бөлім ережелеріне сәйкес. Дайын өнімнің сериясының анықталған талаптарға сәйкестігін растаушы Өкілетті тұлға көрсетілген шарттағы анықталған іс-шаралардың орындалуына кепілдік етеді. Бұндай шарттың формасы тараптардың өзара қарым-қатынасына сәйкес болады. Мысалы, ол кәсіпорын аясындағы стандартты операциялық рәсімді немесе тіпті олар компанияның бір тобына жатса да, әртүрлі кәсіпорындар арасындағы ресми шартты білдіруі мүмкін.

4.5. Көрсетілген шартта буып-түйілмеген немесе аралық өнімді жеткізуші тарапынан осы Қағиданың талаптарына сәйкес келмейтін, спецификация аясынан тыс нәтижелер, барлық ауытқулар, дайын өнімнің

сериясының барлық анықталған талаптарға сәйкестігінің расталуы үшін жауапты Өкілетті тұлға назарында болуы керек тексерулер, шағымдар немесе басқа да оқиғалар туралы өнімді алушыны хабардар ету міндеті бар.

4.6. Егер өнімнің сериясы шығарылуына сәйкестігін растауды және рұқсат беруді құжатпен ресімдеу үшін компьютерлік жүйені пайдаланса, осы Қағиданың 11 Қосымшасында келтірілген талаптардың орындалуына ерекше назар аудару керек.

4.7. Өкілетті тұлға берген дайын өнімнің сериясының сәйкестігі расталуы болғанда, бұндай рәсімнің нәтижелерін өзара мойындау туралы Одаққа мүше мемлекеттермен келісімі бар елдерде бұл рәсімді қайталау талап етілмейді.

4.8. Сәйкестігін растау бойынша нақты іс-шараларға және серия шығарылуына байланыссыз, серия ақауы салдарынан тұтынушылар үшін қауіпті болуы мүмкін барлық өнімді жылдам анықтау және кері қайтарып алудың рәсімі болуы тиіс.

5. Сынақтар жүргізу және өнім сериясын шығару

5.1. Өндіріс лицензияланған бір өндірістік алаңда орналасқан.

Егер өндірістің барлық сатысы және бақылауы бір өндірістік алаңда жүзеге асырылса, жеке-дара тексеру басқа тұлғаға берілуі мүмкін. Дайын өнім сериясының сәйкестігін растаушы осы өндірістік алаңның Өкілетті тұлғасы осы үшін анықталған сапа жүйесінің аясында әдетте жеке жауапты болады. Алайда ол сондай-ақ учаскеде осы саты үшін жауапты басқа алаңның Өкілетті тұлғасы берген аралық сатыларға қатысты растауды ескере алады.

5.2. Өндірістің әртүрлі сатылары әртүрлі орындарда орындалады.

Егер өнім сериясы өндірісінің әртүрлі сатылары бір ұйым (олардың өндірісі үшін бір ғана лицензия жарамды немесе жарамсыз, оған байланыссыз) шегіндегі әртүрлі өндірістік алаңдарда жүзеге асырылса, онда Өкілетті тұлға өндірістің әр сатысына жауапты болуы тиіс. Дайын өнім сериясының анықталған талаптарға сәйкестігін растауды өндірушінің Өкілетті тұлғасы орындауы тиіс, ол өндірістің барлық сатысына өзі жеке жауапты немесе осы сатыларға жауапты Өкілетті тұлғалар жасаған алдындағы сатылар туралы қорытындыны назарда ұстайды.

5.3. Өндірістің кейбір аралық сатыларын басқа ұйым келісім-шарт бойынша жүзеге асырады.

Өндірістің бір немесе одан көп аралық сатылары және сапа бақылауы өндіріске лицензия ұстаушымен келісім-шарт бойынша басқа ұйым арқылы орындалуы мүмкін. Тапсырыс берушінің Өкілетті тұлғасы тиісті сатылар туралы орындаушының Өкілетті тұлғасының қорытындысын ескере алады, бірақ ол осы жұмыстың жазбаша шарттағы жағдайларға сәйкес орындалуына кепілдік үшін жауапты болады. Дайын өнімнің сериясының анықталған талаптарға сәйкестігін растауды өнім сериясының шығарылуына жауапты өндірушінің Өкілетті тұлғасы орындайды.

5.4. Буып-түйілмеген өнім сериясынан әртүрлі өндірістік алаңдарда нарыққа бір тіркеу куәлігі негізінде шығарылатын дайын өнімнің бірнеше сериясы өндіріледі. Бұл мысалы, егер буып-түю бойынша барлық учаскелер Одаққа мүше бір мемлекеттің аймағында болса, бір тіркеу куәлігі жағдайында болады.

5.4.1. Буып-түйілмеген өнім сериясын шығаратын дәрілік заттар өндірісіне лицензия ұстаушы Өкілетті тұлға шығарылуы алдында дайын өнімнің барлық сериясының сәйкестігін растай алады. Бұл жағдайда Өкілетті тұлға өндірістің барлық сатысы үшін жеке жауапкершілікті өзі алады болмаса дайын өнімнің сериясы шығарылатын орынның Өкілетті тұлғасынан алынған өнім сериясының сапасы туралы қорытындыны ескереді.

5.4.2. Сондай-ақ дайын өнімнің әрбір сериясының сәйкестігін растауға оны дайын өнімнің сериясын шығару алдындағы соңғы өндірістік операцияны орындаған өндірушінің Өкілетті тұлғасы шығарған сәтке дейін жол беріледі. Бұл жағдайда ол өндірістің барлық сатысы үшін жеке жауапкершілікті өзі алады болмаса, буып-түйілмеген өнімнің сериясы шығарылатын орынның Өкілетті тұлғасынан алынған өнім сериясының сапасы туралы қорытындыны ескереді.

5.4.3. Бір тіркеу куәлігі аясындағы әртүрлі өндірістік алаңдардың әртүрлі орындарында дайын өнімнің өндірісін ұйымдастырудың барлық жағдайында буып-түйілмеген өнімнің бір сериясынан алынған дайын өнімнің барлық серияларының шығарылуы үшін толық жауап беретін бір тұлға (әдетте буып-түйілмеген өнімнің сериясын өндірушінің Өкілетті тұлғасы) анықталуы тиіс. Бұл тұлға дайын өнімнің кез келген сериясының сапасына байланысты кез келген мәселе туралы білуі және буып-түйілмеген өнімнің сериясына қатысты мәселе болуына байланысты жасалатын барлық қажетті шараларды жүзеге асыруды үйлестіруі тиіс.

Буып-түйілмеген және дайын өнімнің серия нөмірлері сәйкес келуі міндетті болмаса да, аудит жүргізгенде қадағалауды қамтамасыз ету үшін бұл сериялардың нөмірлері арасындағы байланысты құжатпен ресімдеу керек.

5.5. Буып-түйілмеген өнімнің сериясынан әртүрлі өндірістік алаңдардың әртүрлі орындарында дайын өнімнің бірнеше сериясы өндіріледі, олар әртүрлі тіркеу куәлігі негізінде шығарылады. Бұл мысалы трансұлттық компания дәрілік препаратқа бірнеше Одаққа мүше мемлекеттерде ұлттық тіркеу куәлігіне ие болған немесе жаңғыртылған дәрілік препаратты өндіруші буып-түйілмеген дәрілік препаратты алып және өз тіркеу куәлігі бойынша дайын дәрілік препарат шығарған жағдайда болады.

5.5.1. Дайын өнімнің сериясының анықталған талаптарға сәйкестігін растайтын дайын өнім өндірушісінің Өкілетті тұлғасы өндірістің барлық сатысына жеке жауапкершілікті не өзіне алуы мүмкін, немесе буып-түйілмеген өнімнің өндірушісінің Өкілетті тұлғасынан алынған қорытындыны негізге алуы мүмкін.

5.5.2. Шығу көзі буып-түйілмеген өнімнің бастапқы сериясы болуы мүмкін дайын өнімнің кез келген сериясының сапасына байланысты кез келген мәселе буып-түйілмеген өнімнің осы сериясының сапасын растауға жауапты Өкілетті тұлғаға мәлімделуі тиіс. Осыдан кейін көрсетілген Өкілетті тұлға буып-түйілмеген өнімнің осы сериясынан өндірілген дайын өнімнің барлық сериясына қатысты барлық қажетті әрекетті қолдануы тиіс. Бұл жағдайда іс-әрекет тәртібі жазбаша келісімде анықталуы тиіс.

5.6. Дәрілік заттардың өндірісіне лицензия ұстаушысы өз тіркеу куәлігіне сәйкес дайын өнімнің сериясын сатып алады және таратады. Бұл жағдай мысалы, жаңғыртылған дәрілік препаратты жеткізуші кәсіпорын басқа кәсіпорын өндіретін дәрілік препараттың тіркеу куәлігінің ұстаушысы болып табылған жағдайда болады. Бұл жағдайда бірінші кәсіпорын сәйкестігін әлі өндіруші растамаған дайын өнімді сатып алады, және оны өндіріске өз лицензиясы және өзінің тіркеу куәлігінің негізінде шығарады.

Бұл жағдайда өнімді сатып алушы және оның сәйкестігі туралы растаудың құжатты нәтижелері жоқ кәсіпорынның Өкілетті тұлғасы бұл дайын өнімнің сериясын шығару алдында анықталған талаптарға сәйкестігін өзі растауы тиіс. Бұл арада сатып алушы кәсіпорынның Өкілетті тұлғасы өндірістің барлық сатысы үшін жауапкершілікті өзіне алады немесе жеткізуші-кәсіпорынның Өкілетті тұлғасының өнім сериясының сапасы туралы қорытындыны негізге алады.

5.7. Дәрілік препараттардың сапасын бақылау зертханасы және дәрілік препараттарды өндіруші әртүрлі ұйымдар болып табылады.

Дайын өнімнің сериясының анықталған талаптарға сәйкестігін растаушы Өкілетті тұлға осындай зертханалар жүргізген зертханалық сынақтарға жауапкершілікті өзіне алуы немесе сынақтарға қатысты басқа Өкілетті тұлға берген растауды ескеруі мүмкін. Бұндай растаулар болмағанда Өкілетті тұлға бұл зертхананың жұмысын және берілген дайын өнімнің сапаға сәйкестігін растау үшін қолданылатын әдістерін білуі тиіс.

6. Өкілетті тұлғаның міндеттері

6.1. Дайын өнімнің сериясына сәйкестігін растауды жүзеге асыру алдында оның шығарылуына дейін Өкілетті тұлға ең кемі төмендегі талаптар орындалуына кепіл болуы тиіс:

1) дайын өнімнің сериясы және оның өндірісінің үдерісі тіркеу дерекнамасының ережелеріне сәйкес келеді;

2) дайын өнімнің сериясы осы Қағиданың талаптарына сәйкес өндірілген, ал үшінші тараптан импортталатын өнім сериясы үшін – тиісті өндіріс ережелеріне сәйкес, ең кемі осы Қағиданың талаптарына баламалы;

3) өндірістің негізгі үдерісі және бақылау әдісі валидацияланған; өнімнің сериясына қатысты (серия дерекнамасында) жазбалардағы өндірістің іс жүзіндегі шарттары ескерілген;

4) технологиялық үдерістегі немесе сапа бақылауындағы кез келген ауытқулар немесе жоспарланған өзгерістер анықталған жүйеге сәйкес жауапты тұлғалармен бекітілген. Тіркеу дерекнамасына өзгерістер енгізуді немесе өндіріске лицензияны талап ететін кез келген өзгерістер туралы тиісті өкілетті орган хабардар және осындай өзгерістерді енгізуге оның рұқсаты алынған;

5) барлық қажетті тексерістер және сынақтар жүргізілген (оның ішінде технологиялық үдерістегі ауытқуларға орай немесе жоспарланған өзгерістерге орай жүргізілген қосымша іріктеу сынамасы, инспекциялау, тексерістер және сынақтар);

6) өндірістік үдеріс және сапа бақылауы бойынша құжаттама жасалған және өкілетті қызметкер бекіткен;

7) барлық аудиттер сапаны қамтамасыз ету жүйесінің талаптарына сәйкес жүргізілген;

8) өкілетті тұлға пікірі бойынша өнімнің осы сериясының сапасы үшін елеулі болып табылатын барлық факторлар ескерілген.

Мемлекеттің өкілетті органы – Одақ мүшесі аттестацияланған тұлғалардың тізілімін жүргізеді Одақтың дәрілік заттарын өндірушілерінің Өкілетті тұлғасы ретінде.

Өкілетті тұлғаның заңнамаға немесе лауазымдық нұсқаулықтарға сәйкес қосымша міндеттері болуы мүмкін.

6.2. Осы Қосымшаның 4.3 тармағына өндірістің аралық сатысының сәйкестігін растайтын Өкілетті тұлғаның осы сатыға қатысты дәл жоғарыда көрсетілгендей міндеттері бар (егер Өкілетті тұлғамен арадағы шартта басқаша көрсетілмесе).

6.3. Өкілетті тұлға өзінің біліктілігін ғылыми-техникалық прогресс жетістіктерінің заманауи деңгейінде ұстап тұруы және оның анықталған талаптарға сәйкестігін растайтын Өкілетті тұлға өнімге қатысты сапаны басқару жүйесіндегі өзгерістерді ескеруі тиіс.

6.4. Өкілетті тұлға өзі жеткілікті білмейтін өнім сериясының сәйкестігін растауға шақырылғанда (мысалы , өнімнің жаңа түрін игеруде немесе басқа кәсіпорынға ауысқанда) Өкілетті тұлға осы міндеттерді орындау үшін керекті тиісті білім және тәжірибе алуы тиіс.

Ұлттық талаптарға сәйкес Өкілетті тұлғаға өкілетті органдарды осындай өзгерістер туралы хабардар ету міндеті жүктелуі мүмкін; бұл қайтадан аттестациялауды талап етуі мүмкін.

7. Терминдер және анықтамалар

Осы Қосымшадағы белгілі бір сөздер және сөз тіркестері төменде көрсетілген нақты мағынада пайдаланылады. Сондай-ақ осы Қағиданың "Терминдер мен анықтамалар" жалпы бөлімін негізге алу керек.

Импорттаушы (importer) – егер бұл заңмен қарастырылса, үшінші тараптардың дәрілік препараттарының импортына лицензия ұстаушы.

Дайын өнімнің сериясының сәйкес келуін бағалау (certification of the finished product batch) – серия шығарылғанға дейін дайын өнім сериясының анықталған талаптарға сәйкестігіне құжаттық рәсімдеу.

Растау (confirmation) – үдерістің немесе сынақтың дайын өнімнің сериясының сәйкестігін ол шығарылғанға дейін бағалауға жауапты Өкілетті тұлғамен жазбаша түрде келісілген, мемлекеттік тіркеуде анықталған талаптарға және осы Қағида талаптарына сай орындалғанының қол қойылған куәлігі .

Дайын өнімнің сериясы (finished product batch) – осы Қосымшаның контексінде шығарылуға дайын, ақырғы қаптамадағы өнім сериясын білдіреді.

Буып-түйілмеген өнімнің сериясы (bulk production batch) – дәрілік препараттарын тіркегенде анықталған өлшемі бар, болмаса ақырғы қаптамасына буып-түюге дайын, немесе жеке қаптамада тұрған және ақырғы қаптамасын жиынтықтауға дайын өнім сериясы. Буып-түйілмеген өнімнің сериясында мысалы, ыдысқа құйылмаған сұйық өнім, қатты дәрілік түрлер (таблетка немесе капсулалар) немесе толтырылған ампулалар болуы мүмкін. Өзара мойындау туралы Келісім (Mutual Recognition Agreement - MRA) – әкелінетін дәрілік заттар (жеткізілетін) өндірілетін елмен инспекцияның өзара мойындау туралы келісімі.

Өкілетті тұлға (Qualified Person) – бұл дәрілік заттарды өндіруші тағайындаған, дәрілік заттардың оларды мемлекеттік тіркеудегі анықталатын талаптарға сәйкестігін растауды жүзеге асыратын және дәрілік заттардың осы Қағида талаптарын сәйкес өндірілгеніне кепілдік беретін тұлға. Өкілетті тұлғалардың міндеттері 1 бөлімнің 2 параграфында және осы Қағидаға берілген Қосымшада мұқият сипатталған.

Тиісті өндірістік практика
стандартына (GMP)
17-қосымша

Параметрлер бойынша шығару

1. Қағидат

1.1. Осы Қосымшада пайдаланылатын "Параметрлер бойынша шығару" түсінігі сапа жөніндегі Еуропалық ұйым ұсынған анықтамаларға негізделген және өнімнің өндірістік процесс кезінде алынған ақпарат негізінде, сондай-ақ параметрлер бойынша шығаруға жататын осы Қағиданың белгілі бір талаптарына сәйкес келу негізінде қажетті сапасы барына кепілдік беретін өнімді шығару жүйесін білдіреді.

1.2. Параметрлер бойынша шығару оған тиісті қосымшаларды және төменде келтірілген талаптарды қоса, осы Қағиданың негізгі талаптарын қанағаттандырады.

2. Параметрлер бойынша шығару

2.1. Өндірістік процесте бәрін қамтитын тексерулер мен бақылаулар кешенін жүргізу дайын өнімнің сынағына қарағанда дайын өнімнің спецификациясына сәйкестікке барынша жоғары кепілдікті қамтамасыз етуі мүмкін

2.2. Параметрлер бойынша шығару дайын өнімнің әдеттегі сынақтарының орнына кейбір арнайы параметрлерге қатысты рұқсат етілуі мүмкін. Параметрлер бойынша шығаруға рұқсат ету, одан бас тарту немесе параметрлер бойынша шығаруға берілген рұқсаттаманы жоюды осы Қағиданың орындалуына жауапты инспектормен бірге өнімді бағалауға жауапты тұлғалар жүргізуі тиіс.

3. Стерильді өнім үшін параметрлер бойынша шығару

3.1. Бұл бөлімде стерильділігіне сынақтар жүргізбестен дайын өнімнің параметрлері бойынша шығаруға талаптар белгіленген. Стерильділікке жүргізілетін сынақтардың ерекшеліктері стерилизациялау процесін валидациялау кезіндегі алдын ала белгіленген жағдайларға қол жеткізілгені сәтті дәлелденген кезде ғана заңды болып табылады.

3.2. Стерильділігіне жүргізілетін сынақтар стерильділікпен қамтамасыз ету жүйесінде тек елеулі бұзылуларды анықтауға мүмкіндік береді, бұл әдістің статистикалық шектеулеріне байланысты.

3.3. Параметрлер бойынша шығаруға егер серияны стерилизациялау процесінің дұрыстығын дәлелдейтін деректер өздігінен стерилизациялаудың жоспарланған және валидацияланған процесі өнімнің стерильдігін қамтамасыз ететіне жеткілікті тіүрде кепілдік берген жағдайда ғана жол беріледі.

3.4. Қазіргі уақытта параметрлер бойынша шығаруға тек бастапқы қаптамадағы ақырғы стерилизациялауға жататын дәрілік препараттар үшін жол беріледі.

3.5. Параметрлер бойынша шығару үшін қолданыстағы фармакопеялық талаптарға сәйкес буды пайдалану, құрғақ бу тәсілін және иондаушы сәулелендіруді қарастыратын стерилизациялау әдістері қолданылады.

3.6. Параметрлер бойынша шығару мүлдем жаңа дәрілік препараттар өндірісінде қолданылмайды, себебі белгілі бір уақыт ішінде стерильділікке жүргізілетін сынақтың қанағаттанарлық нәтижелері тиімділік критерийлерінің бір бөлігі болып табылады. Жекелеген жағдайларда басқа препараттар үшін қолда бар стерильділігіне жүргізілетін бұл сынақтарды стерильділігін қамтамасыз ету тұрғысынан алып қарағанда тек елеусіз өзгерістер енгізілген жаңа препарат үшін жеткілікті деп есептеуге болады.

3.7. Стерильді емес өнімді шығару жағдайын бағалауға бағытталған стерильділікті қамтамасыз ету жүйесі қауіптерін талдауды орындау керек.

3.8. Дәрілік препараттарды өндірушінің алдыңғы жұмыс тәжірибесі оның өндірілілуінің осы Стандартға сәйкестігін білдіреді.

3.9. Өндірістің осы Қағиданың талаптарына сәйкестігін бағалаған кезде өнім стерильдігінің бұзылу жағдайларын, сондай-ақ осындай немесе осыған ұқсас тәсілмен стерилизацияланатын дәрілік препараттар тұрғысынан алып қарағанда осы дәрілік препараттың стерильділігіне жүргізілетін сынақ нәтижелерін ескеру керек.

3.10. Өндірістік және стерилизациялау учаскесінде әдетте стерильділігін қамтамасыз ету жөнінде жұмыс тәжірибесі бар білікті инженер және білікті микробиолог болуы тиіс.

3.11. Әзірлеу және бастапқы валидациялау барлық тиісті шарттарды сақтаған кезде бірдей сападағы өнім шығарылатын болатынын кепілдендіреді.

3.12. Өзгерістерді бақылау жүйесі оны стерильділігін қамтамасыз ететін қызметкердің қарауын қарастырады.

3.13. Стерилизациялау алдында дәрілік препараттың микробтық контаминациясын бақылау жүйесін ұйымдастыру керек.

3.14. Стерилизациялаудан өткен және өтпеген өнімдерді шатастыру мүмкіндігі жоққа шығарылады, бұл өнімді физикалық бөлу немесе валидациядан өткен электронды жүйелерді пайдалану арқылы қамтамасыз етіледі.

3.15. Стерилизациялау жөніндегі жазбаларды кемінде екі тәуелсіз бақылау жүйесін тарту арқылы спецификация талаптарына сәйкестікке тексеру керек. Мұндай бақылауды екі қызметкер немесе бір қызметкер және валидациядан өткен компьютерлік жүйе жүргізуі мүмкін.

3.16. Өнімнің әр сериясын шығарар алдында төмендегілерді қосымша тексеріп алу керек:

- техникалық қызмет көрсету жөніндегі барлық жоспарлы жұмыстар және пайдаланылатын стерилизатордың ағымдағы тексерулері орындалғанын;

- барлық жөндеу жұмыстары және модификациялар стерилизациялау процесіне жауап беретін инженермен және микробиологпен келісілгенін;

- пайдаланылатын құралдар калибрлеуден (тексеруден) өткенін;

- қазіргі уақытта стерилизатор осы типтің жүктелуін стерилизациялау үшін валидацияланғанын.

3.17. Егер параметрлер бойынша өнім сериясының шығарылуына рұқсаттама берілсе, онда өнім сериясын шығару немесе бас тарту туралы шешім параметрлер бойынша шығаруға қатысты бекітілген спецификациялар талаптарына негізделуі тиіс. Осы талаптар орындалмаған жағдайда стерильділігіне сынақтар сәтті жүргізілгеніне қарамастан, параметрлер бойынша өнімді шығаруға болмайды.

Терминдер мен анықтамалар

Параметрлер бойынша шығару (parametricrelease): өнімнің өндірістік процесс кезінде алынған ақпарат негізінде, сондай-ақ параметрлер бойынша шығаруға жататын осы Қағиданың белгіліленген талаптарына сәйкес келу негізінде қажетті сапасы барына кепілдік беретін өнімді шығару жүйесі.

Стерильділігін қамтамасыз ету жүйесі (sterilityassurancesystem): Өнімнің стерильділігін қамтамасыз ету жөніндегі шаралар кешені. Ақырғы стерилизациялауға жататын дәрілік препараттар үшін бұл шаралар кешені төмендегіні қамтиды:

1) дәрілік препаратты жасауды;

2) бастапқы шикізаттың және технологиялық қосымша заттардың (мысалы, газ және майлау материалдары) микробиологиялық сипаттамаларын білу және мүмкіндігінше бақылау,

3) микроорганизмдердің өнімге түсуін және олардың көбеюін болдырмау үшін технологиялық процесс барысында контаминацияға бақылау жүргізу. Бұған, әдетте өніммен жанасатын беткейлерді тазалау және санитариялық өңдеу, таза орын-жайларда жұмыс жүргізу арқылы ауадан контаминациялауды ескерту, уақытты шектей отырып технологиялық процесті жүргізу және тиісті жағдайларда сүзу сатысын пайдалану арқылы қол жеткізуге болады;

4) стерилизацияланған және стерилизацияланбаған өнімнің өндірістік ағымын шатастыруды болдырмау;

5) өнім сапасына тұрақты қол жеткізу;

6) стерилизациялау процесі;

7) жалпы сапа жүйесі, соның ішінде стерильділігін қамтамасыз ету жүйесі, атап айтқанда: өзгерістерді бақылау, қызметкерлерді оқыту, жазбаша нұсқаулықтардың болуы, өнімді шығарған кезде бақылау, жоспарлы профилактикалық техникалық қызмет көрсету, жұмыстағы ақауларды талдау, қызметкердің кінәсінен қателіктердің алдын алу, валидация, калибрлеу (тексеру) және т.б.?

Тиісті өндірістік практика
стандартына (GMP)
19-қосымша

Бақылау және мұрағаттық үлгілер

1. Қолданылу саласы

1.1. Данное приложение к настоящим Правилам устанавливает требования к отбору и хранению контрольных образцов исходного сырья, упаковочных материалов или готовой продукции и архивных образцов готовой продукции.

1.2. Специальные требования к лекарственным препаратам для клинических исследований приведены в Приложении 13 к настоящим Правилам.

1.3. Бұл қосымшада да паралельимпортталатын/жеткізілетін дәрілік препараттар үшін мұрағаттық үлгілерді іріктеп алуға қатысты жетекші нұсқаулықтар бар.

2. Қағидат

2.1. Үлгілерді талдамалық зерттеулерге арналған үлгілердің болуын қамтамасыз ету және толық дайын өнімнің үлгілерінің болуын қамтамасыз ету үшін сақтайды.

Үлгілер осылайша екі санатқа бөлінеді:

Бақылау үлгілері (referencesample) бастапқы шикізат, қаптаушы материал немесе дайын өнім сериясынан іріктеп алынған үлгі болып табылады, ол осындай қажеттілік туындаған жағдайда сарияның жарамдылық мерзімі бойына талдау жүргізу үшін сақталады. Егер үлгілердің тұрақтылығы бұған жол берсе, өндірушінің бақылау аумағынан тыс жеткізілетін аралық өнімдер мен қатер шегіндегі аралық сатыларда (

мысалы, олардан кейін талдамалық зерттеулер жүргізу және шығаруға рұқсаттар беру қарастырылады) іріктеп алынған үлгілерді сақтау керек.

Мұрағаттық үлгілер (retentionsample) дайын өнімнің сериясынан іріктеп алынған ақырғы қаптамадағы үлгі болып табылады. Оны ұқсастығын растау мақсатында сақтайды. Мысалы, серияны сақтау мерзімі бойы үлгіні немесе қаптаманы, таңбалануын, қолдану жөніндегі нұсқаулықты, серия нөмірі мен жарамдылық мерзімі туралы ақпараттың алынуын қарап шығу қажет болуы мүмкін. Бұл талаптың үлгілердің дубликаттарын сақтаусыз, мысалы, егер азғана сериялар әртүрлі нарық үшін қапталғанда немесе өте қымбат дәрілік препараттарды өндірген кезде орындау қажет болатын ерекше жағдайлар орын алуы мүмкін.

Көптеген жағдайларда дайын өнімнің бақылау және мұрағаттық үлгілері ұқсас және ақырғы қаптамада өнімнің бірліктері болып табылады. Мұндай жағдайларда бақылау және мұрағаттық үлгілер өзара алмастырылатын ретінде қарастырылуы мүмкін.

2.2. Өндірушіде, импорттаушыда немесе серияны шығаруға рұқсат берілетін кәсіпорында (осы Қосымшаның 7 және 8 тармақтарында көрсетілгендей) дайын өнімнің әр сериясының бақылау және/ немесе мұрағаттық үлгілері, ал өндірушіде – бастапқы материалдардың және/немесе аралық өнімнің әр сериясының бақылау үлгілері (ерекше жағдайдан басқа – осы Қосымшаның 3.2 тармағын қараңыз) сақталуы тиіс.Қаптауды жүзеге асыратын әр кәсіпорында бастапқы қаптаушы материалдардың және баспа материалдардың әр сериясының бақылау үлгілерін сақтау керек. Баспа материалдарды дайын өнімнің бақылау және/немесе мұрағаттық үлгілеріне енгізуге жол беріледі.

2.3. Бақылау және/немесе мұрағаттық үлгілер дайын өнімнің немесе бастапқы материалдардың сериясы туралы куәлік ретінде қолданылады және дәрілік препараттың сапасына қатысты наразылық білдірген, тіркеу дерекнамасына сәйкестікке сұраным болған, таңбалау/қаптауға қатысты сұраным болған жағдайда немесе дәрілік препараттың қауіпсіздігіне жүргізілген мониторинг бойынша бағалануы мүмкін.

2.4. Өкілетті орган арқылы қолжетімді үлгілердің қадағалануын қамтамасыз ету үшін жазбалар жүргізу керек.

3. Сақтау ұзақтығы

3.1. Дайын өнімнің әр сериясының бақылау және мұрағаттық үлгілерін кемінде серияның жарамдылық мерзімі бойына және жарамдылық мерзімі өткеннен кейін бір жыл бойы сақтау керек. Бақылау үлгісі оның бастапқы қаптамасына немесе бастапқы қаптама жасалған материалдан тұратын қаптамаға қапталады, онда дәрілік препарат шығарылады.

3.2. Бастапқы шикізат үлгілері (технологиялық мақсатқа арналған еріткіштерден, газдан немесе судан басқа) егер барынша ұзақ кезең тиісті нормативтік құқықтық актілерде қарастырылмаса, дәрілік препарат шығарылғаннан кейін кемінде екі жыл бойы сақталады.Егер спецификацияда шикізат тұрақтылығының барынша қысқа кезеңі көрсетілсе, бұл кезең қысқарады. Қаптаушы материалдар тиісті дайын өнімнің жарамдылық мерзімі бойына сақталады.

4. Бақылау және мұрағаттық үлгілер мөлшері

4.1. Тиісті өкілетті орган/органдар бекіткен және бағалаған тіркеу дерекнамасы талаптарына сәйкес өнім сериясын кемінде екі мәрте толық талдамалық бақылау жүргізу үшін бақылау үлгілерінің жеткілікті мөлшері бар. Қажет болған жағдайда талдамалық бақылаудың әр түрі үшін ашылмаған қаптамаларды пайдалану керек. Бұл талаптардың ішіндегі кез келген ерекшеліктер негізделуі және тиісті өкілетті органмен келісілуі тиіс.

4.2. Бақылау үлгілерінің және қажет болғанда мұрағаттық үлгілердің мөлшеріне қатысты қолданыстағы талаптарды орындау қажет.

4.3. Бақылау үлгілері бастапқы шикізаттың, аралық немесе олар іріктеп алынған дайын өнімнің сериясы үшін ұсынылады. Процестің барынша қатер шегіндегі сатыларын бақылау үшін (мысалы,процестің басы немесе соңы) қосымша үлгілер іріктеп алынады. Егер серияны қаптау процесі қаптама бойынша екі және одан да көп жеке операциялар барысында жүргізілсе, онда осы операциялардың әрқайсысынан кейін кемінде бір мұрағаттық үлгі іріктеп алу керек. Бұл талаптардың ішіндегі кез келген ерекшеліктер негізделуі және тиісті өкілетті органмен келісілуі тиіс.

4.4. Соңғы өндірілген серияның жарамдылық мерзімі өткеннен кейін тағы бір жыл бойы спецификацияда келтірілген барлық сынақтар жүргізу мақсатында барлық қажетті талдамалық материалдар мен жабдықтар (немесе жеңіл қолжетімді болуын) болуынқамтамасыз ету қажет.

5. Сақтау шарттары

5.1. Дайын өнімнің бақылау үлгілерін және белсенді фармацевтикалықсубстанцияларды тиісті нормативтік құқықтық актілер талаптарына сәйкес сақтау керек.

5.2. Сақтау шарттары дәрілік затты тіркеген кезде белгіленген талаптарға сай келуі тиіс (мысалы, егер қажет болса, төмен температурада сақтау).

6. Жазбаша келісімдер

6.1. Егер тіркеу куәлігін ұстаушы бір мезгілде Одаққа мүше мемлекеттерде өнім сериясын шығаруға жауапты заңды тұлға болып табылмаса, бақылау/мұрағаттық үлгілерді іріктеп алу және сақтау міндеті осы Қағиданың I бөлімі 7 тарауына сәйкес екі тарап арасындағы жазбаша келісімде анықталуы тиіс. Бұл өнім сериясын өндіру немесе шығару бойынша қандай да бір қызмет Одаққа мүше мемлекеттерде айналымдағы өнім сериясына жауапты кәсіпорында өткізілмеген жағдайға да қатысты. Бақылау және мұрағаттық үлгілерді іріктеп алу тәртібі өндіруге тартылған әр кәсіпорын үшін олар арасында жазбаша келісімде анықталуы тиіс.

6.2. Дәрілік препараттың сериясын шығаруға рұқсат беретін өкілетті тұлға барлық тиісті бақылау және мұрағаттық үлгілердің тиімді уақыт ішінде қолжетімді екеніне кепілдік береді. Қажет болғанда мұндай қолжетімділікке қатысты барлық талаптар жазбаша келісімде белгіленеді.

6.3. Егер дайын өнімнің өндірісінде біреуден көп өндірістік алаң қатысса, онда жазбаша келісімдердің болуы бақылау және мұрағаттық үлгілерді іріктеп алу және сақтау орнына қойылатын талаптарға негізгі шарт болып табылады.

7. Бақылау үлгілері. Жалпы ережелер

7.1. Бақылау үлгілері талдау жүргізуге арналған және оны жүргізуге валидацияланған әдістемелері бар зертханалар үшін қолжетімді болуы тиіс. Одаққа мүше мемлекеттерде дәрілік препараттарды өндіруге пайдаланылатын бастапқы шикізат үлгілері және дайын өнімнің үлгілері дайывн дәрілік препараттарды өндіруші кәсіпорында сақталуы тиіс.

7.2. Басқа елдерде өндірілген дайын өнім үшін:

7.2.1. Егер елде Одаққа мүше мемлекеттермен өзара тану туралы келісім болса, ондабақылау үлгілеріріктеп алынуы және өндіруші кәсіпорында сақталуы мүмкін. Бұл Одаққа мүше мемлекеттер ішіндегі импорттаушы мен одан тыс жүрген өндіруші арасында (осы Қосымшаның 6 бөлімінде көрсетілгендей) жазбаша келісіммен ресімделуі тиіс.

7.2.2. Егер елдің Одаққа мүше мемлекеттермен өзара тану туралы келісімі болмаса, онда дайын өнімнің бақылау үлгілерін Одаққа мүше мемлекеттерде орналасқан өкілетті кәсіпорында іріктеп алу және сақтау керек. Үлгілерді іріктеп алу барлық мүдделі тараптар арасында жазбаша келісімге (келісімдерге) сәйкес орындалуы тиіс. Үлгілерді оны әкелген кезде өнімге бақылау жүргізілген жерде сақтау ұсынылады.

7.2.3. Бастапқы шикізаттың және қаптаушы материалдардың бақылауүлгілерін дайын дәрілік препараттарды өндіру үшін пайдаланылған жерде сақтау керек.

8. Мұрағаттық үлгілер. Жалпы ережелер.

8.1. Мұрағаттық үлгілер Одаққа мүше мемлекеттерде сатылатын күйде дайын дәрілік препараттар сериясын білдіруі тиіс және мемлекеттік тіркеу кезінде белгіленген талаптарға немесе Одаққа мүше мемлекеттердің заңнама талаптарына сәйкестікке растау мақсатында бақылау үшін қажет болуы мүмкін (өнімнің техникалық сипаттамаларын қоспағанда). Осыған орай мұрағаттық үлгілерОдаққа мүше мемлекеттер шегінде сақталуы тиіс. Оларды өнімді шығаруға рұқсат берген Өкілетті тұлғаның орналасқан жерінде сақтау ұсынылады.

8.2. Осы Қосымшаның 8.1 тармағына сәйкес егер өзара тану туралы қолданыстағы келісім болса және бақылауүлгілеріОдаққа мүше мемлекеттерден тыс елдегі өндірушіде сақталса, (осы Қосымшаның 7.2.2 тармағын қараңыз) жеке мұрағаттық үлгілер егер бұл қолданыстағы заңнамада қарастырылса, Одаққа мүше мемлекеттерде сақталуы тиіс.

8.3. Мұрағаттық үлгілер дәрілік заттарды өндіруге лицензиясы бар кәсіпорында сақталуы тиіс және өкілетті органның өкілдері үшін қолжетімді болуы тиіс.

8.4. Егер "әкелу–қаптау процесі - бақылау–серияны шығару" бірізділігіне Одаққа мүше мемлекеттер шегінде біреуден артық өндіруші қатысса, онда мұрағаттық үлгілерді іріктеп алу және сақтауға жауапкершілік қатысушы тараптар арасында жазбаша келісімде (келісімдерде) анықталуы тиіс.

9. Дистрибьютор паралельді импорттайтын/параллельді
жеткізетін өнімнің бақылау және мұрағаттық үлгілері

9.1. Егер дәрілік препараттың екінші қаптамасын ашпаса, онда тек пайдаланылатын қаптаушы материалды ғана сақтау керек, себебі өнімді шатастыру қаупі елеусіз немесе жоқ.

9.2. Егер, мысалы, картон қорапшаны немесе қолдану жөніндегі нұсқаулықты алмастыру үшін екінші қаптамасын ашса, онда қаптау процесінің әрбір операциясы үшін бір мұрағаттық үлгіні алу керек, себебі қаптау процесі барысында өнімді шатастырып алу қаупі бар. Шатастырып алған кінәліні (өндіруші немесе дистрибьютор) тез анықтауға мүмкіндік беретін тәртіпті қарастыру керек, себебі бұған кері қайтарылатын өнімнің көлемі байланысты.

10. Өндіруші кәсіпорын таратылған жағдайдағы бақылау
және мұрағаттық үлгілер

10.1. Өндіруші кәсіпорын таратылған және өндіруге берілген лицензиясы кері қайтарылған (жою, қолданылу мерзімінің өтуі) жағдайдасатылымда осы өндіруші өндірген жарамдылық мерзімі өтпеген дәрілік препарат сериялarының көп мөлшері қалуы мүмкін. Нарықта қалған сериялар үшін өндіруші бақылау және мұрағаттық үлгілерді (сондай-ақ осы Қағидаға қатысты тиісті құжаттаманы) сақтау жөніндегі өкілетті учаскеге беру бойынша толық келісім құруы тиіс. Өндіруші сақтау жөніндегі қабылданған шаралардың жеткіліктілігін және қажет болғанда бағалау және талдау жүргізуге үлгілерді беру мүмкіндігін өкілетті органмен келісуі тиіс.

10.2. Егер өндіруші көрсетілген шараларды қабылдай алмаса, онда қажетті әрекеттерді орындау басқа өндірушіге беріледі. Тіркеукуәлігінұстаушықызметтерді бұлай беруге және барлық қажетті ақпаратты өкілетті органға беруге жауап береді. Бұдан бөлек, ол жарамдылық мерзімі өтпеген серия тұрған елдің өкілетті органымен бақылау және мұрағаттық үлгілерді сақтау жөніндегі шаралардың жеткілікті болуын келіседі.

ТЕРМИНДЕР МЕН АНЫҚТАМАЛАР

Осы бөлімде келтірілген анықтамалар осы Қағидада пайдаланылатын терминдерге қолданылады. Бұл терминдердің осы Қағиданың контексінен тыс басқа мәндері болуы мүмкін.

теңгерім (reconciliation)–әдеттегі ауытқуды назарға ала отырып, теориялық және нақты өндірілген немесе пайдаланылған өнім немесе материалдар мөлшері арасындағы арақатынас;

баллон (cylinder)–жоғары қысыммен газды сақтауға арналған контейнер;

жасушалар қоры (cellbank)–сол арқылы басты бір жасушалар қорына тиесілі жасушалық өсіріндіні пайдалану арқылы өнімнің бірізді сериясын өндіретін жүйе. Жұмыс істеуге қажетті жасушалар қорын дайындау үшін басты жасушалар қорынан контейнерлердің бірнеше саны пайдаланылады. Жасушалар қоры жүйесін қайта себу немесе популяцияның қосарлану мөлшеріне қатысты олардың ағымдағы өндірісте пайдаланылуына дейін валидациялайды.

Басты жасушалар қоры (mastercellbank)–бір операция ішінде контейнерге үлестіріп салынған, біртектілігін қамтамасыз ету үшін бірге өңделген және тұрақтылығын қамтамасыз ететіндей тәсілмен сақталған жасушалардың толық сипатталған өсіріндісі. Әдетте басты жасушалар қорын минус 70 0С немесе одан төмен температурада сақтайды.

Жұмысқа арналған жасушалар қоры (workingcellbank)–басты жасушалар қорынан іріктеп алынған және технологиялық процесте пайдаланылатын жасушалық өсірінділерді дайындауға арналған жасушалар өсіріндісі. Әдетте жұмысқа арналған жасушалар қорын минус 70 0С немесе одан төмен температурада сақтайды.

биологиялық агенттер (biologicalagents) –гендік инженерия әдісімен алынған жасушалық өсірінділерді және патогенді және патогенді емес эндопаразиттерді қоса, микроорганизмдер.

биореактор (biogenerator) - ферментатор сияқты жабық жүйе, оған бұл олардың көбеюіне немесе басқа шикізатпен өзара әрекеттесуі арқылы олармен басқа заттардың өндірілуіне әкелетіндей басқа шикізатпен бірге биологиялық агенттерді енгізеді. Биореакторлар әдетте реттеуші және бақылаушы құралдармен, сондай-ақ заттарды жалғауға, қосуға және алып тастауға арналған тетіктермен жабдықталған.

валидация (validation)–осы Қағидаға сәйкес белгілі бір әдістеменің, процестің, жабдықтың, шикізаттың, қызметтің немесе жүйенің шынымен де күтілетін нәтижелерге әкелетінін дәлелдейтін әрекеттер (" біліктілік" терминін қараңыз).

қайтару (return) - ақауының болуына қарамастан дәрілік препаратты өндірушіге немесе дистрибьюторға кері жіберу.

ауа шлюзі (air-lock)–мысалы, оларға кіру қажет болғанда орын-жайлар арасында ауа ағынын бақылау үшін қызмет ететін, тазалық класы әртүрлі екі немесе бірнеше орын-жайлар арасында орналасқан екі

немесе бірнеше есіктері бар шектеулі кеңістік. Ауа шлюздері қызметкердің өтуіне де материалдарды жылжытуға да арналады және пайдаланылады.

қосымша зат–оған қажетті қасиетті беру үшін дәрілік препарат құрамына кіретін белсенді фармацевтикалық субстанциялардан бөлек зат.

дайын өнім (дайын өнім) (finishedproduct)–ақырғы қаптамаға салуды қоса, технологиялық процестің барлық сатыларынан өткен дәрілік препарат.

оқшауланған аумақ (containedarea)–өндірілген ортаның аумақ ішінен биологиялық агенттермен контаминациялануын болдырмайтындай етіп салынған және пайдаланылатын(және тиісті өңдеу жүйелерімен және ауа сүзгішімен жабдықталған) аумақ.

оқшаулау(containment)–белгілі бір кеңістіктен тыс биологиялық агенттерді немесе басқа контаминанттарды таратуды шектеу бойынша әрекеттер.

Бастапқы оқшаулау (primarycontainment)–биологиялық агенттің жақын жердегі өндірістік аумаққа өтуін болдырмайтын оқшаулау жүйесі. Бұған жабық контейнерлерді немесе процесті қауіпсіз жүргізу рәсімдерімен қатар биологиялық жұмыстарды қауіпсіз жүргізуге арналған бокстарды пайдалану арқылы қол жеткізіледі.

Екінші оқшаулау (secondarycontainment) - биологиялық агенттің сыртқы қоршаған ортаға немесе басқа да жұмыс аумақтарына өтуін болдырмайтын оқшаулау жүйесі. Бұған процесті қауіпсіз жүргізу рәсімдерімен қатар материалдарды сыртқа беру үшін ауа шлюздері және/немесе стерилизаторлардың болуымен ауаны дайындау арнайы жүйелерімен бірге орын-жайларды пайдалану арқылы қол жеткізіледі. Көптеген жағдайларда бастапқы оқшаулау тиімділігін арттыру үшін пайдаланылады.

жұқпа жұқтырған (infected) - бөгде биологиялық агенттерді жұқтырған және соған орай жұқпаны таратуға қабілетті.

бастапқы материалдар(startingmaterial) –қаптаушы материалдарды қоспағанда дәрілік препаратты өндіру барысында пайдаланылатын кез келген зат.

калибрлеу (calibration) –солар арқылы стандартты үлгілер үшін тиісті белгілі шамалар мәндерімен және материалдың сипаттамалары мәндерімен өлшенген немесе бақылау-өлшеу құралдарымен (жүйелерімен) тіркелген мәндер арасындағы арақатынасты белгілейтін белгілі бір жағдайларда жүргізілетін операциялар.

карантин (quarantine) - оларды шығару туралы шешім шыққанға немесе бас тартылғанға дейінгі бастапқы шикізаттың, қаптаушы материалдардың, аралық, буып-түйілмеген немесе физикалық немесе басқа да тиімді тәсілдермен оқшауланған дайын өнімнің статусы.

біліктілік(qualification) –нақты жабдықтың дұрыс жұмыс істейтінін және шынымен де күтілетін нәтижелерге әкелетінін куәландыратын әрекет. "Валидация" барынша кең ауқымды түсінік болып табылады және кейде "біліктілік" түсінігін де қамтиды.

жасушалық өсірінді (cellculture)–көп жасушалы организмнен оқшауландырылған in vitro жасушаларды өсіру нәтижесінде алынған жасушалық масса.

коллектор (manifold) – бір мезгілде бір негізден бірнеше баллонға (контейнерге) газ толтыруға мүмкіндік беретін құрылғы немесе жабдық.

Компьютерлендірілген жүйе (computerizedsystem) – құжатпен ресімдеу үшін немесе автоматты басқару үшін пайдаланылатын деректерді енгізуді, олардың электронды өңделуін және ақпарат беруді қамтитын жүйе.

бақыланатын аумақ (controlledarea) – ол тірі организмдерді кездейсоқ таратуға және ықтималды контаминацияны бақылайтындай салынған және пайдаланылатын аумақ (D класына шамамен сәйкес келетін ауаны дайындау жүйесі пайдаланылуы мүмкін). Жүзеге асырылатын бақылау дәрежесі процесте пайдаланылатын организмнің шығу тегіне байланысты болуы тиіс. Кемінде бақыланатын аумақ аралас орын-жайлар қатысты теріс қысым кезінде пайдаланылуы және ауадағы контаминация көздерінің елеусіз мөлшерін тиімді жоюға мүмкіндік беруі тиіс.

өндіріс үдерісі кезіндегі бақылау (in-processcontrol) – оны бақылау мақсатында технологиялық үдеріс кезінде жүзеге асырылатын және қажет болғанда өнімнің спецификацияларға сәйкес келуін қамтамасыз ету үшін реттелетін тексерулер. Өндірістік ортаны немесе жабдықты бақылау да өндіріс процесі кезінде бақылаудың бөлігі ретінде қаралады.

криогенді тамыр (cryogenicvessel) – аса төмен температураларда төмендетілген газды сақтауға арналған контейнер.

дәрілік өсімдік шикізаты – жаңадан алынған немесе кептірілген өсімдіктер, саңырауқұлақтар немесе қыналар немесе дәрілік заттарды өндіруге пайдаланылатын бүтін не ұсақталған олардың бөліктері.

дәрілік зат (medicinalproduct) – адамның ауруларын емдеуге, алдын алуға немесе қалпына келтіруге, түзетуге немесе фармакологиялық, иммунологиялық немесе метаболизмдік әсер ету арқылы оның физиологиялық функцияларын өзгертуге немесе ауруларды және адамның жай-күйін диагностикалауға арналған құрамында адамның организмімен байланысқа түсетін зат немесе заттардың біріктірілімі бар зат.

өсімдік тектес дәрілік препарат (herbalmedicinalproduct) – құрамында белсенді компоненттер ретінде тек дәрілік өсімдік шикізаты және/немесе оның негізіндегі препараттар бар дәрілік препарат.

өндіріс ортасына мониторинг жүргізу – берілген мәндермен өлшенген параметрлерді салыстыру негізінде шектік қалыпқа ауысу сәтін айту және (немесе) анықтау үшін өндірістік орта (орын-жайлар, жабдық, жұмыс аумағының ауасы, технологиялық орталар, қызметкер) нысандарының жағдайын бақылау.

қайта буып түйілген өнім (bulkproduct) – ақырғы қаптауды қоспағанда технологиялық процестің барлық сатыларынан өткен кез келген өнім.

серия нөмірі; партия нөмірі (batchnumberorlotnumber) – серияны (партияны) сәйкестендіретін және соның негізінде оның өндірілу және іске асырылу тарихын қадағалауға болатын ерекшеленетін цифрлар, әріптер және/немесе белгілер біріктірілімі.

айқаспалы контаминация (crosscontamination) – бастапқы шикізаттың немесе өнімнің басқа бастапқы шикізатпен немесе басқа өніммен ластануы.

қайта өңдеу (reprocessing) – сапасы бір немесе бірнеше қосымша операциялар арқылы тиімді бола алатындай технологиялық процестің белгілі бір сатысында сапасы тиімсіз өнім сериясын толық немесе жартылай қайта өңдеу.

екінші қайтара пайдалану (recovery) – қажетті сапа (немесе оның бөлігінің) өндірісінің белгілі бір сатысында бұрын өндірілген өнім сериясын өнімнің басқа сериясына енгізу.

себуге арналған өсірінді (seedlot):

себуге арналған өсірінді жүйесі (seedlotsystem) – осыған сәйкес өнімнің бірізді серияларын белгілі бір қайта себу (пассаж) мөлшерінде бір басты себу өсіріндісінен өндіреді. Әдеттегі өндіріс үшін жұмысқа арналған себу өсіріндісін басты себу өсіріндісінен дайындайды. Жұмысқа арналған себу өсіріндісінен алатын дайын өнімді өндірген кезде қауіпсіздігі мен тиімділігі талаптарына қарай клиникалық зерттеуден өткен вакцинаға арналғанға қарағанда басты себу өсіріндісінен алынған пассаждардың көп мөлшері пайдаланылмауы тиіс. Басты себу өсіріндісінің және жұмысқа арналған себу өсіріндісінің шығу тегі мен пассаждар саны құжатпен ресімделуі тиіс.

Басты себу өсіріндісі (masterseedlot) – себу өсіріндісінің бір көлемінен біртектілікті қамтамасыз ету, контаминацияны болдырмау және тұрақтылықты кепілдендіру үшін бір операция процесінде ыдыстарға таралған микроорганизмдер өсіріндісі.басты себу өсіріндісін сұйық күйде әдетте минус 70ҮС немесе одан төмен температурада лиофилизацияланған күйде, тұрақтылықты қамтамасыз ететін белгілі температурада сақтайды.

Жұмысқа арналған себу өсіріндісі (workingseedlot) – басты себу өсіріндісінен алынған және өндірісте пайдалануға арналған микроорганизмдер өсіріндісі. Жұмысқа арналған себу өсіріндісін ыдыстарға үлестіріп салады және басты себу өсірінділері үшін жоғарыда сипатталғандай сақтайды.

өндіруші (manufacturer) –дәрілік заттарды өндіру бойынша қызметті жүзеге асыратын ұйым.

өндіріс (manufacture) – технологиялық процесс, сапаны бақылау, шығаруға, сақтауға, дәрілік заттарды сатуға және тиісті бақылау бойынша рұқсат беру жөнінде бастапқы шикізатты, материалдар мен өнімдерді сатып алу жөніндегі операциялар.

өндірістік алаң – дәрілік заттарды өндірудің бүкіл процесін немесе оның белгілі бір сатысын орындауға арналған дәрілік заттарды өндірушінің аумақтық жиынтық кешені.

аралық өнім (intermediateproduct) – ішінара өңделген бастапқы шикізат, ол буып-түйілмеген өнім болғанға дейін өндірістің кейінгі сатыларынан өтуі тиіс.

рәсім (procedures) – операцияларды және сақтандыру шараларын орындауға міндетті, сондай-ақ жүзеге асырылуы тікелей немесе жанама түрде дәрілік затты өндірумен байланысты барлық қажетті іс-шараларды сипаттау.

Радиофармацевтикалықдәрілік зат (radiopharmaceutical) – қолдану үшін дайын күйде құрамында медициналық мақсатта соған енгізілген бір немесе бірнеше радионуклидтер (радиоактивті изотоптар) бар кез келген дәрілік зат.

Сериясы; партиясы (batchorlot) – өнімнің біртектілігін есептеу/қамтамасыз ететіндей жағдайда бір немесе бірқатар бірізді технологиялық процестерде өңдеуге ұшыраған бастапқы шикізаттың, қаптаушы материалдардың немесе өнімнің белгілі бір мөлшері. (осы күйде глоссарийге енгізу керек)

Ескертпе. Өндірістің кейбір сатыларын аяқтау үшін кейде серияны белгілі бір мөлшердегі қосалқы серияларға бөлу қажет, олар кейіннен ақырғы біртекті серияны алу үшін біріктіріледі. Үздіксіз өндіріс кезінде серия түсінігі біртектілігімен сипатталатын өнімнің белгілі бір бөлігіне жатқызылуы тиіс.

Дайын өнімді бақылауға қатысты серияның келесі түсінігі де қолданылады: "Дайын өнімді бақылаған кезде дәрілік препараттың сериясына бір бастапқы материал мөлшерінен өндірілген және өндірістік операцияның бір сериясынан немесе стерилизация жөніндегі операциядан өткен аталған дәрілік түрдің барлық бірліктері немесе үздіксіз технологиялық процесте аталған уақыт кезеңінде өндірілген барлық бірліктер жатқызылады деп есептеледі".

Төмендетілген газдар (liquefiablegases) – стандартты температурада және толтыру қысымында төмендетілген күйде баллонда болатын газ.

Жүйе (system) – ұйымдастырылғын біртұтасты құру үшін біріктірілген өзара байланысқан әрекеттер мен техникалық құралдардың реттелетін моделі.

Стерильділігі (sterility) – тірі организмдердің болмауы. Стерильділігіне бақылау жүргізуге қойылатын талаптар тиісті Фармакопеяда келтірілген.

ыдыс (container) – өнімді орналастыруға арналған бұйым – қаптау элементі.

технологиялық процесс (production) – бастапқы шикізатты қабылдаудан бастап, өңдеумен, қаптаумен жалғасатын және дайын өнімді алумен аяқталатын дәрілік затты өндірумен байланысты барлық операциялар.

қаптау (packaging) – дайын өнімге айналу үшін буып-түйілмеген өнімнің өтуі тиіс буып-түюді және таңбалауды қоса барлық операциялар.

Ескертпе. Стерильді өнімді толтыруды, әдетте, қаптау процесінің бір бөлігі ретінде қарастыруға болмайды, себебі бастапқы қаптауға өнім дозаланады, бірақ ақырғы рет қапталмайды.

қаптаушы материал (packagingmaterial) – тасымалдау немесе тиеуге арналған кез келген тасымалдау ыдысынан басқа дәрілік затты қаптаған кезде пайдаланылатын кез келген материал. Қаптаушы материалдар олардың дәрілік затпен тікелей жанасуға арналған-арналмағанына байланысты бастапқы немесе екіншіге жатқызылады.

таза аумақ (cleanarea) – аумақтың ішіне кіруді, түзілуді және контаминанттардың сақталуын төмендететіндей етіп салынған және пайдаланылатын контаминацияланатын бөлшектер мен микроорганизмдердің болуына өндірістік орта бақыланатын аумақ.

Ескертпе. Өндірістік ортаны бақылаудың түрлі деңгейлері осы Қағиданың 1-қосымшасында белгіленген.

таза/оқшауланған аумақ (cleancontainedarea) – бір мезгілде таза және оқшауланған аумақ болып табылатындай салынған және пайдаланылатын аумақ.

экзотикалық организм (exoticorganism) – аталған елде немесе географиялық аумақта болмайтын немесе сол елде немесе географиялық аумақта оны жою бойынша алдын алу шараларының немесе бағдарламаның нысаны болып табылатын ауру туғызатын биологиялық агент.

Қазақстан Республикасы
Денсаулық сақтау және
әлеуметтік даму Министрінің
27 мамыр 2015 жылғы
№ 392 бұйрығына
4-қосымша

Тиісті дистрибьюторлық практика стандарты (GDP)

Ескерту. 4-қосымша жаңа редакцияда – ҚР Денсаулық сақтау министрінің 08.05.2019 № ҚР ДСМ-71 (алғашқы ресми жарияланған күнінен кейін күнтізбелік он күн өткен соң қолданысқа енгізіледі) бұйрығымен.

	I. Жалпы ережелер
	1. Осы Тиісті дистрибьюторлық практика стандарты (GDP) (бұдан әрі – Стандарт) сапаны қамтамасыз ету жүйесінің бір бөлігі болып табылады және дәрілік заттардың дистрибьюциялауға қатысты қағидаларын белгілейді. 2. Осы Стандарт дәрілік заттар дистрибьюциясына қойылатын бірыңғай талаптарды айқындайды және ведомстволық саласы мен меншік түріне қарамастан дәрілік заттар өндіруші ұйымдарды қоса алғанда дәрілік заттар дистрибьюторларына қолданылады. Тиісті дистрибьюторлық практиканың мақсаты жеткізудің барлық тізбегіндегі дәрілік заттар сапасын, қауіпсіздігі мен тиімділігін қамтамасыз етуге қажетті сақтау, тасымалдау және таратудың тиісті талаптарын қадағалауға, сондай-ақ жеткізу тізбегіне жалған дәрілік заттардың кіру қаупін болдырмауға бағытталған. 3. Осы Стандарт талаптарын орындау жеткізу тізбегінің бақылануын қамтамасыз етеді және дәрілік заттардың сапасы мен тұтастығын сақтауға мүмкіндік береді.
	II. Анықтамалар
	4. Осы Стандарттың мақсаттары үшін мынаны белгілейтін ұғымдар пайдаланылады: "валидация" – рәсім, процесс, жабдық, материал, операция немесе жүйенің берілген талаптарға сәйкес екенін және оларды пайдаланудың бұрын белгіленген қолайлылық өлшемшарттарына сәйкес нәтижелерге тұрақты алып келетінін дәлелдейтін құжат жүзінде ресімделген әрекеттер; "қайтару" – сол өнімнің сапасында ақаудың бар-жоғына қарамастан дәрілік заттарды өндірушінің немесе дистрибьютордың мекенжайына жөнелту; "дистрибьюция" – дәрілік заттарды сатып алуға (ие болуға), сақтауға, әкелуге (импорт), әкетуге (экспорт), көлемдерін шектеусіз өткізуге (тұрғын халыққа өткізілуін қоспағанда), тасымалдауға және жоюға байланысты қызмет; "дистрибьютор" – дәрілік заттарды дистрибуциялауға, соның ішінде сақтауға және тасымалдауға рұқсат беретін құжаты бар және оларды дистрибуциялау бойынша тиісті қызметті атқаратын көтерме сауда ұйымы; "аймақ" – әртүрлі функцияларды орындауға арнайы әзірленген үй-жай немесе үй-жайдың бір бөлігі; "сапа" – тағайындалуы бойынша әрекет ету қабілетіне ықпал ететін дәрілік заттардың қасиеттері мен сипаттамаларының жиынтығы; "біліктілік" – жабдықтың немесе қосалқы жүйелердің тиісті үлгіде жарақталғанын, дұрыс жұмыс істеп тұрғанын және іс жүзінде күтілетін нәтижелерге алып келетінін айғақтайтын және растайтын құжат жүзінде ресімделген әрекеттер; "тиісті дистрибьюторлық практика (GDP)" – медициналық қызмет атқаратын ұйымдарды қоса, дәрілік заттардың бөлшек саудада өткізілуін немесе тұрғын халыққа босатылуын жүзеге асыратын өндірушіден жеке тұлғаға дейінгі сақтау мен тасымалдауды қамтитын жеткізілім тізбегінің барлық сатыларында дәрілік заттар сапасына кепілдік беретін сапаны қамтамасыз ету жүйесінің бір бөлігі; "дәрілік заттар сапасын қамтамасыз ету" – дәрілік заттардың өз тағайындауларына сәйкес сапа талаптарын қанағаттандыру мақсатында қабылданған барлық ұйымдастыру шараларының жиынтығы; "қауіпке шолу" – қауіпке қатысты жаңа білімдер мен тәжірибені ескере отырып (қажет болса), қауіпті басқару процесінің нәтижелеріне шолу немесе мониторинг жасау; "кері қайтару" – сапасы талапқа сәйкес емес немесе күрделі жағымсыз реакциялары анықталған дәрілік заттарды дайындаушының, импорттаушының, дистрибьютордың, жеткізушінің немесе уәкілетті органның бастамасымен жеткізу тізбегінен алып тастауға бағытталған әрекет; "қауіпті бағалау" – қауіптің маңызын сандық және сапалық тұрғыда айқындауды пайдаланып, болжанатын қауіпті аталған қауіп өлшемшарттармен салыстыру; "шатыстыру" – сақтау, тасымалдау, өткізу кезінде дәрілік заттардың бірнеше түрлерінің, әртүрлі серия/

	партияларының араласып немесе өнімнің бір түрінің басқаларымен ауысып кетуі; "сапа жөніндегі нұсқау" – ұйым қызметін тұтас немесе тек оның бір бөлігін қамтитын ұйымның сапа жүйесі сипатталатын және сапа саласындағы саясат мазмұндалатын құжат; "сапа жүйесі" – сапа саласында саясат жүргізуге бағытталған және сапа саласындағы мақсатқа жетуді қамтамасыз ететін жүйенің барлық элементтерінің жиынтығы; "қойма" – дәрілік заттарды қабылдап алуға, сақтауға, өткізуге арналған мамандандырылған үй-жайлар, жабдықтар, техникалық құралдар кешені; "сапаны басқару – өнімнің тіршілік ету циклының барлық сатыларында процессті басқаруға, қанағаттанарлықсыз жұмысты орындау себептерін жоюға бағытталған және сапасына қатысты талаптарды орындауға пайдаланылатын жедел сипаттағы қызмет әдістері мен түрлері; "сапаға байланысты қауіптерді басқару – дәрілік заттардың тіршілік ету циклы бойына оларды бағалау, бақылау, ақпарат алмасу және сапасы қауіптеріне шолу жасаудың жүйелік процесі; "жалған дәрілік заттар – дистрибуцияның пайдаланылған арналарына қатысты жазбалар мен құжаттарды қоса, олардың құрамы және (немесе) өндірушісі, сондай-ақ жеткізу жөніндегі сенімсіз ақпаратпен заңға қайшы және әдейі жабдықталған дәрілік заттар. Осы Стандарттың мақсаттары үшін: "негізгі кезең" және "маңызды өзгеріс" ұғымдары нақты дистрибьютор жұмыс істейтін номенклатуралық позициялардың түрін (дәрінің оқауын) ескере отырып, дәрілік зат сапасының көрсеткіштеріне әсер ете алатын немесе олардың сақталу тұрақтылығын өзгерте алатын кез келген процеске қатысты қолданылады; дәрілік заттарды дистрибьюциялау жүйесінің кез келген процесіне немесе элементіне қатысты "маңызды", "тиісті" және "жеткілікті" ұғымдары осы процесс немесе элемент осы стандарт талаптарының орындалуын қамтамасыз етуге және нақты дистрибьютор жұмыс істейтін номенклатуралық позициялардың (дәрілік дефектураның) түрін ескере отырып, дәрілік заттың сапа көрсеткіштерінен кез келген ауытқуды немесе олардың сақталу тұрақтылығының өзгеруін уақтылы белгілейтіндей етіп сапаны қамтамасыз ету жүйесінің жұмысына кепілдік бере алатынын білдіреді; клиенттер деп өнім берушілер, аутсорсинг ұйымдары, дәрілік заттарды алушылар (сатып алушылар), сондай-ақ дистрибьютор шарттық қатынастарда болатын дәрілік заттар айналысы саласының барлық субъектілері дегенді (шарттың ауызша немесе жазбаша түрде ресімделгеніне қарамастан) білдіреді; "тергеп-тексеру" ұғымы дистрибьюторлық тізбекте туындаған ауытқу мен оның негізіндегі, дистрибьютор немесе аутсорсинг ұйымы орындаған ықтимал факторлар арасындағы себеп-салдарлық байланысты белгілеуді білдіреді.
	III. Негізгі бөлім
1	**Сапаны басқару**
	1.1. Қағидаты 5. Дистрибьюторлар өздері атқаратын қызметке қатысты қауіптерді басқару міндеттемелерін, процестерін және қағидаларын белгілейтін сапа жүйесін жасайды және сақтайды. Дистрибьюциямен байланысты барлық әрекеттер нақты белгіленді және талданды. Негізгі кезеңдегі көтерме саудада өткізу процесін (ең елеулі өзгерістерді) қамтитын барлық маңызды кезеңдері негізделеді, егер қажет болса, валидацияланады. Сапа жүйесінің жұмысының орындалуын ұйым басшысы реттейді және бақылайды. Ұйым қызметкерлері сапа жүйесінің жолға қоюға байланысты лауазымдық міндеттерін талапқа сәйкес орындайды.
	1.2. Сапа жүйесі 6. Сапаны басқару жүйесі өзіне ұйымдастыру құрылымын, іс-шараларды, процестер мен ресурстарды, сондай-ақ жеткізілген дәрілік заттардың өз сапасы мен тұтастығын сақтауын және сақтау және (немесе) тасымалдау процесінде жалғанға ұшырамауын қамтамасыз етуге қажетті әрекеттерді қамтиды. 7. Сапа жүйесі толығымен құжатталады, оның тиімділігіне мониторинг және талдау жасалады. Сапа жүйесіне қатысты қызметкерлердің барлық әрекеттері тиісті жазба процедураларында жазылады. Сапа жөніндегі нұсқау немесе басқа ұқсас нұсқадағы құжат әзірленді және өзектілігін жоймай сақталады. 8. Ұйым басшылығы нақты белгіленген уәкілеттіктер және сапа жүйесін енгізу мен өзектілігін жоймай

	сақтауды қамтамасыз ету міндеттері тапсырылған уәкілетті тұлғаны тағайындайды. Сапа жүйесінің барлық бөліктері қызметкерлермен, тиісті үй-жайлармен, жабдықпен және техникалық құралдармен талапқа сай қамтамасыз етіледі. 9. Сапа жүйесі жасалғанда, сақталғанда немесе өзгертілгенде дистрибьютордың ұйымдық құрылымы, атқаратын жұмыстары мен қызметтерінің көлемі және көп жоспарлы сипаты ескерілді. 10. Ұйымның сапаға байланысты қауіптерді басқару қағидаттарына негізделетін және барабар және тиімді болып табылатын өзгерістерді басқару жүйеленді. 11. Сапаны қамтамасыз ету жүйесі мыналарға кепілдік береді: а) дәрілік заттар осы Стандарттың талаптарын қадағалануымен сатып алынады, сақталады, тасымалданады, жеткізіледі немесе экспортталады; ә) ұйым басшылығының міндеттері нақты белгіленеді; б) дәрілік заттар келісілген уақыт кезеңінде тиісті алушыларға жеткізіледі; в) әрекеттердің құжатты ресімделуі тиісті әрекеттердің орындалу барысында немесе олар аяқталғаннан кейін жүзеге асырылады; г) белгіленген рәсімделерден ауытқулар құжат жүзінде ресімделеді және оларға қатысты тергеу жүргізіледі; ғ) қажетті түзету және сақтандыру әрекеттері сапаға байланысты қауіптерді басқару қағидаттарына сәйкес олардың орын алуынан сақтану және ауытқуларын жою үшін атқарылады.
	1.3. Басқа тұлғаның орындауына берілетін қызметті басқару (аутсорсинг) 12. Сапа жүйесінде басқа тұлғаның орындауына берілген және сатып алуға, сақтауға, тасымалдау, жеткізу немесе экспорттауға қатысты кез келген қызметті бақылау мен талдау қамтылады. Аутсорсинг бойынша қызмет сапаға байланысты болжамды қауіптерді есепке алады және мыналарды қамтиды: а) орындаушының шарт бойынша міндеттерін талапқа сәйкес орындау жарамдылығын және құзіреттілігін бағалау, сонымен қатар орындаушыда Қазақстан Республикасы заңнамасына сәйкес қажетті рұқсат беретін құжаттарының бар-жоғын тексеру; ә) тараптардың жауапкершілігін, өзара әрекеттестігін және сапаға қатысты процедуралар аясындағы әрекеттерге қатысты ақпарат алмасуды айқындау; б) орындаушы қызметіне мониторинг және талдау жасау, сонымен бірге жақсартуға қажетті шараларды жүйелі негізде айқындау және енгізу.
	1.4. Басшылық тарапынан мониторинг және талдау жасау 13. Ұйым басшылығы сапа жүйесіне мерзім сайын шолу жасаудың қалыптасқан процесін айқындайды, онда мыналар қамтылады: а) сапа жүйесінің мақсатқа қол жеткізу дәрежесін бағалау; ә) шағымдар саны, белгіленген нормалардан ауытқулар, түзету және сақтандыру әрекеттерінің тиімділігі, процестердегі өзгерістер, аутсорсингке берілген қызмет туралы пікірлер, қауіптерді талдау мен аудиттерді қоса алғанда, дербес тексеру процестері және инспекциялар мен аудиттерді, анықталған сәйкессіздіктерді, клиенттер аудиттерін қоса алғанда, сыртқы бақылау нәтижелері сияқты сапа жүйесі процестерінің тиімділігіне мониторинг жүргізуде пайдаланылатын тиімділік көрсеткіштерін бағалау; б) нормативтік құқықтық актілердегі, нұсқаулардағы өзгерістер, сонымен қатар сапаны басқару жүйесіне ықпалын тигізетін сапаға байланысты жаңа жағдайлардың туындауы; в) сапа жүйесінің тиімділігін арттыратын инновациялар; г) іскерлік ортадағы және алға қойылған мақсаттардағы өзгерістер. 14. Сапа жүйесіне жасалған шолу нәтижелері басшылық тарапынан өз уақтылы құжатпен ресімделеді және қызметкерлерге мәлімет үшін жеткізіледі.
	1.5. Сапаға байланысты қауіптерді басқару 15. Сапа үшін қауіптерді басқару дәрілік заттар сапасын бағалаудың, бақылаудың, ақпарат алмасудың және шолу жасаудың жүйеленген процесі болып табылады. Бұл процесс перспективті де, ретроспективті де жүргізіледі. Сапаға байланысты қауіптерді басқару сапаға байланысты қауіптерді бағалаудың ғылыми білімдерге, жұмыстың практикалық тәжірибесіне негізделуін және пациент денсаулығын қорғауға бағытталуын көздейді. Сапаға байланысты қауіптерді басқаруға қатысты жұмыстардың көлемі мен қауіптерді бағалау нәтижелерінің құжат жүзінде ресімделуі қауіп деңгейімен өлшенеді.

2	**Персонал**
	2.1. Қағидаты 16. Тиісті дистрибьюторлық практика талаптарының орындалуы адам факторына байланысты. Дистрибьюторда ұйым жауап беретін барлық міндеттерді шешу үшін білікті қызметкерлердің жеткілікті штат болады. Әр қызметкер тиісті дистрибьюторлық практика (GDP) талаптарын, оның ішінде өзіне байланысты қызметін білу керек. Әр қызметкер құжат жүзінде ресімделетін өз лауазымдық міндетемелерін түсінуі керек.
	2.2. Жауапты тұлға 17. Дистрибьютор басшылығы Жауапты тұлғаны тағайындайды. Жауапты тұлға Қазақстан Республикасы заңнамасында белгіленген біліктілік талаптарына (фармацевтикалық білімі бар), тиісті дистрибьюция саласында тәжірибесі мен білімдері бар болуы тиіс. Жекелеген жағдайларда жауапты тұлғаның фармацевтикалық емес, оның ішінде радиофармацевтикалық препараттарды дистрибьюциялау кезінде – радиобиология, ядролық физика немесе радиофизика саласында, медициналық газдарды дистрибьюциялау кезінде – физика-техникалық бейіннің түзілуі болады. Жауапты тұлғаның білім беру бейіні дистрибьютордың сапасы жөніндегі басшылықпен, оның дәрілік заттардың тауарлық позицияларының номенклатурасын негізге ала отырып белгіленеді. 18. Жауапты тұлға өз міндеттерін жеке өзі орындайды. Жауапты тұлғамен байланыстарға қол жеткізу тұрақты тәртіпте қамтамасыз етіледі. Жауапты тұлға өз міндеттерінің жартысын біреуге тапсыра алады, бірақ жауапкершілігін тапсыра алмайды. 19. Жауапты тұлғаның өз лауазымдық міндеттемелері шегінде шешімдер қабылдау өкілеттілігі, сонымен қатар оларды орындауға қажетті ресурстар лауазымдық нұсқаулықта белгіленеді. Жауапты тұлғаға нақты белгіленген өкілеттіктер, оған жүктелген міндеттемелерді орындауға қажетті ресурстар мен аймақтар бөліп беріледі. 20. Жауапты тұлға өз міндеттерін дистрибьютор тиісті дистрибьюторлық практиканың қадағалануын растай алатындай сипатта орындайды. 21. Жауапты тұлғаның лауазымдық міндеттемелеріне мыналар жатады: а) сапаны басқару жүйесін енгізуді және сақтауды қамтамасыз ету; ә) белгіленген қызметті басқаруға және жазбалар дәлдігі мен сапасын қамтамасыз етуге зейін шоғырландыру; б) дистрибуция процесіне қосылған барлық қызметкерлер үшін бастапқы және кейінгі оқыту бағдарламаларын енгізуді және сақтауды қамтамасыз ету; в) дәрілік заттарды айналыстан қайтарып алуды үйлестіру және өз уақытында ұйымдастыру; г) сатып алушылардың (алушылардың) шағымдарымен тиімді жұмыс істеуді қамтамасыз ету; ғ) жеткізушілер мен алушыларды бекіту; д) тиісті дистрибьюторлық практиканың орындалуына әлеуетті ықпал ететін қызметтің аутсорсингке берілуін бекіту; е) белгіленген жүйелілігіне және дайындалған бағдарламасына сәйкес дербес инспекция жүргізілуін, сонымен қатар қажетті түзету шараларын қабылдауды қамтамасыз ету; ж) басқа біреуге тапсырылған міндеттемелерге қатысты қажетті жазбаларды сақтау; з) қайтарылған, қайтарып алынған, қабылданбаған, сапасыз деп танылған, жалған дәрілік заттарға қатысты түпкілікті шешімдер қабылдау; и) дәрілік заттардың таратуға жарамды санатқа қайтарылуын бекіту.
	2.3. Өзге де персонал 22. Дистрибьюторда дәрілік заттар дистрибьюциясына оның барлық кезеңдерде қосылған білікті қызметкерлердің жеткілікті саны болады. Қызметкерлер саны орындалатын жұмыстардың көлемдерімен және Қазақстан Республикасы заңнамасының талаптарымен айқындалады. 23. Дистрибьютордың ұйымдық құрылымы схемалар түрінде ресімделеді және оны басшы бекітеді. Қызметкерлердің функциялары, міндеттері мен өзара әрекеттесуін нақты белгілеп беру қажет. 24. Шешуші лауазымдар атқаратын қызметкерлерге олардың лауазымдық міндеттемелері атап көрсетілетін жазбаша лауазымдық нұсқаулықтар құрастырылады, сондай-ақ оларды басқа қызметкерлермен ауыстыру тәртібі белгіленеді.

	2 . 4 . О қ ы т у 25. Дәрілік заттар дистрибьюциясы бойынша қызметке қосылған қызметкерлер тиісті дистрибьюторлық практикаға қатысты оқытудан өтеді және өз лауазымдық міндеттемелерін орындауды бастағанша қ а ж е т т і б і л і к т і л і к к е и е б о л а д ы . Қызметкерлер жазбаша процедуралар мен оқыту бағдарламасын негіздемеге алып, өздері орындайтын міндеттерге сәйкес негізде бастапқы және кейінгі оқытудан өтеді. Жауапты тұлға тиісті дистрибьюторлық практика саласында жүйелі оқыту арқылы қызметкерлерінің құзіреттілігін қолдау қ а ж е т . Қосымша оқытуда өнімді сәйкестендіру аспектілері және жеткізілімдер тізбегіне жалған дәрілік з а т т а р д ы ң е н і п к е т у і н е ж о л б е р м е у қ а м т ы л а д ы . 26. Айналыстың қатаңдау шарттары белгіленген өніммен жұмыс істейтін қызметкерлер арнайы даярлықтан өткізіледі. Ондай өнімнің мысалдары өрт қауіпті, жарылыс қауіпті, оңай тұтанатын, оңай жанатын, жылуға төзімсіз, радиобелсенді материалдар, Қазақстан Республикасының заңнамасына сәйкес ерекше бақылауға жататын дәрілік заттар және термолабилды дәрілік заттар болып табылады. 27. Оқыту өткізілгені жөніндегі жазбалар сақталады, оқыту тиімділігі мерзімді бағаланады және құжатталды.
	2 . 5 . Г и г и е н а с ы 28. Қызметкерлердің атқаратын қызметінде қолданылатын еңбек гигиенасы және жеке гигиенасы бойынша тиісті процедуралар белгіленеді және орындалады. Бұл процедураларда денсаулыққа, гигиенаға және киімге қатысты талаптар қамтылады.
3	**Үй-жайлар мен жабдық**
	3 . 1 . Қ а ғ и д а т ы 29. Дистрибьюторда жарамды үй-жайлар, дәрілік заттардың талапқа сай сақталуын және таратылуын қамтамасыз ететін жабдық болады. Үй-жайлар таза, құрғақ болуы қажет, оларда талапқа сай температуралық режим және ылғалдылық сақталу керек.
	3 . 2 . Ү й - ж а й л а р 30. Үй-жайлар талап етілген сақтау шарттарының орындалуын қамтамасыз ететіндей жобаланады және бейімделеді. Олар дәрілік заттарды қауіпсіз сақтау және олармен жұмыс істеу үшін олар қорғалған, беріктігі және жеткілікті сыйымдылығы болатындай болады. Сақтау аймағында жүргізілетін барлық операциялардың нақтылығы мен қауіпсіздігін қамтамасыз ету үшін талапқа сай жарықтандыру талап е т і л е д і . 31. Егер үй-жай тікелей дистрибьютор құзырында болмаған жағдайда осы үй-жай дистрибьютормен шарт бойынша жалға алу (қосалқы жалдау) не өзге де заттық (мүліктік) немесе міндеттемелік құқық н е г і з і н д е п а й д л а н ы л а д ы . 32. Дәрілік заттар тиісті құқығы бар қызметкерге ғана кіруге рұқсат етілетін бөлінген және нақты белгіленген аймақтарда тиісті үлгіде сақталады. Сақтау аймақтарының физикалық бөлінісін алмастыратын кез келген жүйе (мысалы компьютерленген жүйе) баламалы қауіпсіздік деңгейін қ а м т а м а с ы з е т е д і ж ә н е в а л и д а ц и я л а н а д ы . Айналысқа енгізу туралы шешім әлі қабылданбаған, немесе қабылданбаған дәрілік заттар физикалық немесе баламалы бөлуді қамтамасыз ететін электрондық жүйені қолдана отырып оқшауланады. Бұл талап, мысалы, жалғанға күдікті кез келген өнімге және қайтарылған өнімге қатысты. Кез келген жалған өнім, жарамдылық мерзімі өткен өнім, қайтарып алынған өнім, сондай-ақ жарамсыз (жеткізу тізбегінде ауытқыған) өнім дереу физикалық оқшауланады және дистрибьюция үшін жарамды басқа дәрілік заттардан бөлінген арнайы бөлінген аймақта орналастырылады. Үшінші елдерден алынған және нарықта айналымға арналмаған дәрілік заттар да физикалық жағынан о қ ш а у л а н а д ы . Қылданған қауіпсіздік шаралары осы аймақтар өнімді дистрибьюция үшін жарамды дәрілік заттардан бөлек және олардың еркін айналымға түсуін болдырмайтын жағдайларда сақтауды қамтамасыз ететініне кепілдік береді. Бұл аймақтар тиісті түрде сәйкестендірілген (белгіленген) және заңсыз қол ж е т к і з у д е н қ о р ғ а л ғ а н . Ерекше айналымды талап ететін дәрілік заттар (мысалы, есірткі, психотропты заттар және прекурсорлар, улар (улы заттар), басқа да қауіпті заттар) Қазақстан Республикасы заңнамасының

	талаптарына сәйкес жағдайларда сақталады. Радиофармацевтикалық және басқа қауіпті дәрілік заттар, сондай-ақ өрт қауіпті және жарылыс қауіпті дәрілік заттар (мысалы, медициналық газдар, оңай тұтанатын сұйықтықтар және қатты заттар) Қазақстан Республикасы заңнамасының талаптарына сәйкес тиісті қауіпсіздік және заңға қайшы кіру әрекетінен қорғау шаралары қолданылатын арнайы бөлінген аймақтарда сақталады. 33. Қабылдап алу және жөнелту аймақтарында ауа-райы жағдайларының әсерінен қорғау қамтамасыз етіледі, қабылдау, жіберу және сақтау аймақтарын бөлу, сондай-ақ дәрілік заттардың кіріс және шығыс ағындарын бақылауды жүзеге асыру тәртібін айқындайтын рәсімдер әзірленеді. Алынған өнімді тексеру үшін пайдаланылатын бақылау аймақтары арнайы белгіленеді және тиісті жабдықпен қамтамасыз етіледі. Қабылдап алу аймағында ыдысты тазалау қарастырылады. 34. Кіру бақыланатын кез келген үй-жайға құқықсыз өтіп кетуге жол бермеуге мүмкіндік беретін тиісті қорғаныс жүйесі қамтамасыз етіледі. Сақтандыру шараларында мониторинг жүйесімен және тиісті өткізу режимімен қорғаныстық дабыл жүйесі қамтылады. Келушілер қызметкерлердің алып жүруімен үй-жайларда болады. 35. Сақтауға арналған үй-жайлар мен жабдық таза күйде болады, оларда шаң және қоқыс жиналмайды. Үй-жайлар мен жабдықтарды тазалауға қатысты бағдарламалар, құжатталған процедуралар, жазбалар қолданыста болады. Жинастыруға (тазалауға) пайдаланылатын жабдық, мүлік және материалдар, сондай-ақ жуғыш және зарарсыздандырғыш дәрілер олар контаминация көзі болмайтындай сипатта таңдалады, пайдаланылады және сақталады. 36. Үй-жайлар жәндіктердің, кеміргіштердің немесе басқа жануарлардың еніп кетуінен қорғауды қамтамасыз ететіндей жобаланады және жабдықталады. Зиянкестердің алдын алу мақсатында бақылау бағдарламасын әзірлеу қажет. 37. Қызметкерлерге арналған демалыс бөлмелері, киінетін бөлмелер, жуынатын бөлмелер және дәретханалар сақтау аймақтарынан тиісінше бөлек болады. Қойма үй-жайларында жеке пайдаланылатын тағам өнімдерінің, сусындардың, темекі өнімдерінің, сондай-ақ дәрілік заттардың болуына тыйым салынады.
	3.2.1Үй-жайлардағы өндірістік ортаның температурасы мен жағдайын бақылау 38. Тиісті жабдық, сондай-ақ үй-жайлардағы өндірістік ортаның жағдайын бақылауға арналған процедуралар, құжаттар (мысалы, стандарттық операциялық рәсімдер) қолданыста болады. Үй-жайлардағы өндірістік ортаны бақылауды талап ететін сақтау шарттарына мыналар жатады: үй-жайлардағы температура, жарықтандыру, ылғалдылық және тазалық. 39. Сақтауға арналған үй-жайларда оларды пайдалануды бастар алдында пайдалану параметрлерін сипаттайтын жағдайлардың қадағалануымен температураның таралуын бастапқы зерттеу орындалады (температураны картаға түсіру). Температураны бақылауға арналған жабдық температураның өте елеулі ауытқу нүктелерінде температуралық картаға түсіруді талдаудың нәтижелеріне сәйкес орналастырылады. Температуралық картаға түсіруді талдау қауіптерді талдау нәтижелеріне сәйкес немесе үй-жай құрылғысында немесе температураны бақылауға арналған жабдықта елеулі өзгеріс енген жағдайларда қайталанады. Егер бөлме температурасында сақтауға пайдаланылатын үй-жайлар ауданы бірнеше шаршы метрден асып кетпеген жағдайда әлеуетті қауіптерге (мысалы, жылытқыш аспаптардың болуы) талдау жасалады және температураны бақылайтын жабдық температуралық картаға түсіруді талдау нәтижелеріне сәйкес орналастырылады.
	3.3. Жабдық 40. Дәрілік заттарды сақтауға және өткізуге ықпал ететін жабдық оның пайдаланылуы (эксплуатация) жөніндегі нұсқаулыққа сай жобаланады, орналастырылады және қызметпен қамтылады. Жабдықтың тиісті операцияларын орындау үшін ең маңызды техникалық қызмет көрсету жоспары бекітіледі. 41. Дәрілік заттарды (өлшеу құралдары) сақтау шарттарын бақылау немесе мониторинг үшін пайдаланылатын жабдық Қазақстан Республикасы заңнамасына сәйкес тексеріледі және қауіптерді талдау нәтижелеріне және жабдықтың сенімділігіне сүйеніп, белгіленген уақыт аралықтарында калибрленеді. Жабдықты калибрлеу кезінде өлшеудің ұлттық немесе халықаралық стандарт тәжірибесіне дейін қадағалануын қамтамасыз ету қажет.

	42. Қажетті сақтау шарттарынан ауытқуларды жедел анықтау үшін тиісті дабыл жүйелері пайдаланылады. Хабарландыру деңгейлері тиісті түрде орнатылады. Дабыл жүйелері олардың талапқа сай қызмет атқаруын қамтамасыз ету мақсатында мерзім сайын тестіден өткізіледі. 43. Жабдықты жөндеу, қызметпен қамту, тексеру және калибрлеу бойынша операциялар дәрілік заттардың сапасы теріс әсерге ұшырамайтындай сипатта атқарылады. Қажет болса, жөндеу, қызметпен қамту немесе тексеру кезінде пайдалануға жарамды жабдықтың немесе өлшеу құралдарының резервтік қоры жасалады. 44. Ең маңызды жабдықты жөндеу, қызметпен қамту және калибрлеу бойынша операцияларды тиісті үлгіде құжатты ресімдеу қажет, құжаттама сақталады. 45. Ең маңызды жабдыққа мыналар жатқызу керек: кондиционерлер, тоңазытқыш камералары (тоңазытқыштар) немесе құрылғылар, күзет және өрт дабылы, кіруді бақылау жүйелері, желдету жүйесі, ауаны ылғалдандыру және/немесе құрғату жүйелері, термогигрометрлер (психрометрлер) немесе температура мен ылғалдылықты тіркеуге пайдаланылатын өзге жабдық, сондай-ақ тасымалдауға пайдаланылатын жабдық.
	3.3.1. Компьютерленген жүйелер 46. Компьютерленген жүйені пайдалануды бастар алдында жүйенің берілген нәтижелерді дәл, бірыңғай алуға және жаңғыртып алуға қабілетті валидациялау немесе верификациялау арқылы көрініс табады. 47. Компьютерленген жүйенің жазбаша егжей-тегжейлі сипаттамасы (егер бұл қолданылса, диаграммаларды қоса) қолданыста болады. Аталған құжаттама өзекті мәнін жоғалтпайды. Компьютерленген жүйенің сипаттамасында қағидаттар, мақсаттар, қауіпсіздік шаралары, қолдану саласы және негізгі қызмет атқару ерекшеліктері, сондай-ақ пайдалану тәртібі және басқа жүйелермен өзара әрекеттесуге арналған интерфейс қамтылады. 48. Компьютерленген жүйеге деректерді енгізу немесе оларды өзгертуді жұмыстың осы түріне жауапты қызметкерлер ғана жүзеге асырады. Компьютерленген жүйеде осы өзгерістерді жетілдіретін пайдаланушының көрсетілуімен жүйедегі барлық өзгерістер тіркеледі. 49. Деректерді кездейсоқ немесе заңға қайшы өзгерістер енгізуден қорғауға арналған физикалық немесе электронды құралдар қарастырылады. Сақталған деректердің қолжетімділігі жүйелі түрде тексеріледі. Сақталған деректердің резервтік көшірмелері жүйелі негізде жасалады. Компьютерленген жүйеге енгізілген деректердің резервтік көшірмелері оқшауланған және қауіпсіз орында Қазақстан Республикасы заңнамасына сәйкес мерзімде сақталады, бірақ кемінде 5 жылдан аспайды. 50. Жүйе жұмысында бұзылыс болған немесе ол істен шыққан жағдайдағы әрекеттер тәртібін белгілейтін процедуралар айқындалады, сондай-ақ деректерді қалпына келтіру шаралары қарастырылады.
	3.3.2. Біліктілік және валидация 51. Ұйым маңызды жабдықты және тиісті монтаждау мен эксплуатациялауды растау мақсатында біліктілік және (немесе) валидациялауы тиіс шешуші үдерістерді белгілейді. Біліктілік және (немесе) валидациялау бойынша жүргізілетін жұмыстар көлемі (мысалы, сақтау, жөнелтуге дайындау және қаптау) құжатты ресімделген қауіптерді талдау негізінде айқындалады. Жабдық пен процесті пайдалану басталғанға дейін немесе кез келген елеулі өзгерістен кейін (мысалы, жөндеу немесе техникалық қызметпен қамту нәтижесінде) тиісінше біліктілік және (немесе) валидациялау қажет. Валидация жасау немесе біліктілік алынған нәтижелерді жинақтайтын, сондай-ақ анықталған ауытқуларға түсіндірмелер беретін есептермен ресімделеді. 52. Белгіленген рәсімнен ауытқулар құжат жүзінде ресімделеді, оларды жоюға, сонымен қатар олардың келешекте орын алуын болдырмауға бағытталған шаралар (түзету және алдын алу әрекеттері) әзірленеді. Түзету және алдын алу әрекеттерін қажеттілігі статистикалық болжамдау негізінде жүзеге асырылады (Байесов болжамдау моделін қолдану), Тиісті өндірістік практика (GMP) стандартында көрсетілген фармацевтикалық қауіптер талдау тұжырымдамасын және қауіптерді басқару бойынша құралдарды пайдаланылады. Сәтті валидацияның және процесс немесе жабдық қолайлылығының алынған нәтижелерін тиісті қызметкерлер бекітеді.
4	**Құжаттама**

4.1. Қағидаты

53. Тиісті құжаттама сапа жүйесінің ажырамас бөлігі болып табылады. Құжаттаманың міндеті ауызша байланыс салдарынан туындайтын қателіктерге жол берілмеуі және дәрілік заттарды дистрибьюциялау кезінде тиісті операцияларды қадағалау қамтамасыз етілуі болып табылады.

4.2. Жалпы талаптар

54. Құжаттамаға мыналар жатады: жазбаша процедуралар, нұсқаулықтар, шарттар, жазбалар, есептер, сынақтар хаттамалары және қағаз немесе электронды тасығыштарда тіркелген басқа да деректер. Құжаттама тиісті құқығы бар қызметкер үшін рұқсатты және ретке келтірілген.

55. Қызметкерлердің, шағымдар жолдаған тұлғалардың, сондай-ақ басқа да кез келген жеке тұлғалардың дербес деректерін өңдеу, дербес деректердің үшінші тұлғаларға берілуін қоса, дербес деректерді өңдеу, сақтау тәртібін белгілейтін Қазақстан Республикасы заңнамасының талаптарына сәйкес жүзеге асырылады.

56. Құжаттамада дистрибьютор орындаған барлық үдерістер жеткілікті дәрежеде қамтылуы және қызметкерлерге түсінікті болуы қажет. Құжаттама мәтіні екі мағыналы тұжырымдар мен қателіктерге жол бермейтін, түсінікті болуы тиіс.

57. Процедураларды Жауапты тұлға бекітеді, қолын және күнін қояды. Құжаттаманы белгіленген талаптарға сай, арнайы тағайындалған тұлғалар бекітеді, қолын және күнін қояды. Құжаттама қолжазба күйінде болмайды, қолмен жазылған жазбалар түсірілген жағдайларда қажетті жолдардың түгел болуын қарау қажет.

58. Құжаттамаға енгізілген кез келген түзетулерге күн және қол қойылады; түзетулер бастапқы жазбаларды оқып шығу мүмкіндігі сақталатындай сипатта енгізіледі. Қажет болған жағдайда түзетулер енгізу себептері көрсетіледі.

59. Құжаттама Қазақстан Республикасы заңнамасында белгіленген кезең ішінде, бірақ кемінде 5 жыл сақталады. Қызметкерлердің дербес деректері олардың дәрілік заттарды дистрибьюциялау мақсатында сақтау талабы тоқтатылған бойда жойылады немесе иесіздендіріледі.

60. Әр қызметкерге өз лауазымдық міндеттемелерін орындау үшін қажетті құжаттамаға жедел рұқсат беріледі.

61. Қолданыстағы және белгіленген тәртіпте бекітілген процедураларды пайдалануға ерекше көңіл бөлу керек. Құжаттың атауы және оның мақсаты нақты көрсетіледі. Құжаттар жүйелі түрде қайта қаралады және өзекті мәні сақталады. Процедураларда нұсқаларды тексеруді қолдану қажет. Құжаттарды қайта қараудан кейін күшін жойған құжат редакциясын алдын ала көздеусіз пайдалануға мүмкіндік беретін жүйе болады. Редакциясы ескірген процедуралар және күшін жойған процедуралар құжат айналысынан шығарылады және мұрағатталады.

62. Алынған немесе жеткізілген өнімге қатысты кез келген әрекеттердің орындалуы бойынша жазбалар, сондай-ақ брокерлік қызметтер көрсету жөніндегі жазбалар (мысалы өтінімдер, шоттар, тауар жүккұжаттары) немесе басқа да жазбалар электронды немесе басқаша түрде сақталады. Жазбаларда қамтылатын ақпарат: дәрілік заттардың күні, атауы, сатып алынған немесе жеткізілген дәрілік заттар саны, жеткізушінің, алушының немесе жүкті алушының атауы және мекенжайы (қолданылу мүмкіндігіне қарай), сондай-ақ серия нөмірі. Жазбалар сәйкесті операциялар атқарылған бойда жазылады.

5 Дәрілік заттарды дистрибьюциялау процесі

5.1. Қағидаты

63. Дистрибьютордың барлық әрекеттері дәрілік заттардың сәйкестілігін жоғалтпай және қаптамасында көрсетілген талаптардың қадағалануымен жүзеге асырылады. Дистрибьютор тарату тізбегіне жалған дәрілік заттардың еніп кету қаупін жоққа шығару үшін қажетті шаралар қабылдайды.

64. Дистрибьюциялауға мына дәрілік заттар жатады:

а) Қазақстан Республикасы заңнамасына сәйкес тіркелген;

ә) Қазақстан Республикасы заңнамасына сәйкес тіркелмеген және (немесе) кіргізілетін (кіргізілмейтін).

65. Басқа мемлекеттен дәрілік заттар сатып алатын дистрибьютор тіркеу куәлігі (сауда лицензиясы)

ұстаушысынан (иесінен) басқа өзінің тіркеу куәлігі ұстаушысын (иесін) хабардар етуге міндетті.
66. Осы бөлімдегі қосымшаға сәйкес орындалып жатқан барлық әрекеттер сапа жүйесінің құжаттамасына сәйкес толық жазылған.

5.2. Жеткізушілерді бағалау

67. Дистрибьютор дәрілік заттарды уәкілетті орган берген дәрілік заттарды өндіру немесе дистрибьюциялау қызметін жүзеге асыруға рұқсатнамалары бар ұйымнан ғана алады. Басқа дистрибьютордан дәрілік заттар сатып алатын дистрибьютор дәрілік заттарды жеткізушінің тиісті дистрибьюторлық практика талаптарын қадағалағанына және уәкілетті орган берген тиісті қызмет түрін жүзеге асыруға рұқсатнамалары барына көз жеткізеді.
Егер дәрілік заттарды жеткізу брокер арқылы жүзеге асса, дистрибьютор брокердің белгіленген тәртіпте тіркелгеніне көз жеткізеді.
68. Жеткізушілерді бағалау және мақұлдау бойынша іс-шаралар дәрілік заттар сатып алынғанша орындалады. Осы іс-шаралар процедураға сәйкес атқарылады, ал олардың нәтижелері құжат жүзінде ресімделеді және мерзім сайын тексеріледі.
69. Жаңа жеткізушілермен жасасқан шарттарға қол қойылғанда ұйым оның құзіреттілігін, сенімділігін және қойылған талаптарға сәйкестігін анықтау мақсатында жеткізушіні тиісті тексеруден өткізеді.
Мыналарға ерекше көңіл бөлінеді:
а) жеткізушінің абыройы мен сенімділігіне;
ә) жалғанға көбірек ұшыраған дәрілік заттарды жеткізу жөніндегі ұсыныстарға;
б) әдетте шектеулі көлемде ғана қолжетімді болатын дәрілік заттардың үлкен партиясын жеткізу жөніндегі ұсыныстарға;
в) нарықтық бағаға сәйкес келмейтін баға жөніндегі ұсыныстарға.

5.3. Тапсырыс берушілерді (алушыларды) бағалау

70. Дистрибьютор дәрілік заттарды тек тиісті рұқсаты (лицензиясы) немесе дәрілік заттар айналысына қатысты әрекеттер атқаруға арналған Қазақстан Республикасы заңнамасына сәйкес басқа да заңды негіздемелері бар ұйымдардың жеткізгеніне көз жеткізеді.
71. Жоғарыда көрсетілген талаптардың орындалуын бастапқы және кейінгі тексеруге қатысты әрекеттерге мыналар жатады:
а) тиісті лицензиялар (рұқсатнамалар) көшірмелерін алу;
ә) тиісті мемлекеттік билік органдарының "Интернет" ақпараттық-телекоммуникациялық жүйесі сайттарында жарияланған құжаттардындағы ақпараттардың түпнұсқалығын тексеру;
б) алушының біліктілігін немесе Қазақстан Республикасы заңнамасына сәйкес дәрілік заттар айналысына қатысты әрекеттерді жүзеге асыру құқығының барын растайтын құжаттарды сұрату.
72. Дистрибьютор жасалған келісімдерді қадағалайды және есірткіні, психотропты заттарды және басқа да қауіпті заттарды тарату тізбегіндегі кез келген ауытқуларға қатысты тергеу жүргізеді. Дәрілік заттардың тағайындалуы бойынша пайдаланылмағанын білдіретін тіркелген өткізу процедураларынан ауытқулар анықталғанда тергеу жүргізіледі және анықталған деректер туралы уәкілетті мемлекеттік органға хабарланады.

5.4. Дәрілік заттарды қабылдап алу

73. Дәрілік заттарды қабылдап алу операциясы бойынша негізгі міндеттері мыналар:
а) қабылданған дәрілік заттардың тауарға қоса берілген құжаттамаға сәйкестігін тексеру;
ә) дәрілік заттардың бекітілген жеткізушіден алынғанын тексеру;
б) тасымалдау үдерісінде орын алатын көзге көрінетін бүліністерінің бар-жоғын тексеру.
74. Арнаулы сақтау шарттарын немесе қауіпсіздік шараларын талап ететін дәрілік заттар бірінші кезекте қабылданады және қажетті тексеру іс-шаралары орындалған соң тиісті сақтау аймағына шұғыл орналастырылады.
75. Оқытылған қызметкер келіп түскен дәрілік заттардың нарыққа рұқсат ету дәлелдемелерін олар өткізу аймағына тиісті үлгіде орналастырылғанша мұқият тексереді.

5.5. Сақтау

76. Дәрілік заттар оған әсер етуге қабілетті басқа өнімдерден бөлек сақталады және жарықтың, температураның, ылғалдылықтың және басқа да сыртқы факторлардың зиянды әсерінен қорғалады. Арнаулы сақтау шарттарын талап ететін дәрілік заттарға ерекше көңіл бөлінеді.
77. Дәрілік заттарды тасымалдау ыдысы оларды сақтауға орналастыру алдында тазаланады.

78. Қойма операциялары қажетті сақтау шарттарын, сондай-ақ қауіпсіздік шараларын қамтамасыз етумен орындалады.
79. Дәрілік заттар дистрибуциясы (жөнелтілуі) жарамдылық мерзімі аз дәрілік заттар бірінші кезекті жөнелтумен ұйымдастырылады (FEFO – first expire first out). Осы талаптан ауытқулар құжатталады.
80. Дәрілік заттарды сақтағанда және олармен жұмыс істегенде қаптама бүтіндігіне нұқсан келуін, шашылып қалуын, контаминация мен шатастыруды болдырмауға бағытталған шаралар қабылданады. Қаптамасы осындай сақтау үшін арнайы жасалған жағдайларды (мысалы, медициналық газ толтырылған баллондар) қоспағанда, дәрілік заттар еденде сақталмауы тиіс.
81. Жарамдылық мерзімі өткен дәрілік заттар не физикалық тұрғыда (арнаулы үй-жайға немесе сақтау аймағына орналастырылған), не баламалы оқшаулауды қамтамасыз ететін электронды құралдар көмегімен жеткізуге жарамды санаттан шұғыл шығарылады. Қойма қорларын талдау Қазақстан Республикасы заңнамасына сәйкес жүйелі жүргізіледі. Анықталған ауытқулар құжат жүзінде ресімделеді, әрі оларға қатысты тергеу жүргізіледі.

5.6. Жою
82. Жоюға арналған дәрілік заттар тиісті үлгіде таңбаланады, оларды үй-жайда немесе кіруге шектеу қойылған аймақта бөлек сақтау қамтамасыз етіледі, осы орайда олармен жасалатын операциялар жазбаша процедураға сәйкес атқарылады.
83. Жою Қазақстан Республикасы заңнамасына немесе дәрілік заттар айналысына, тасымалдауға және жоюға қатысты қолайланған халықаралық талаптарға сәйкес жүзеге асады. Жою жөніндегі жазбалар Қазақстан Республикасы заңнамасына сай уақыт кезеңі бойына сақталады.

5.7. Жөнелтуге даярлық
84. Жөнелтуге талапқа сай сападағы дәрілік заттардың дайындалуы бақыланады. Жөнелтуге даярлық сәтінде дәрілік заттардың алушымен және жөнелтушімен келісілген қалдықтық жарамдылық мерзімі болады.

5.8. Жеткізу
85. Жеткізуге Қазақстан Республикасы заңнамасында көзделген құжаттар (шот-фактура, тауар-тасымалдау жүккұжаты, халықаралық жүккұжат, инвойс, әуе-жүккұжаты және т.б.) бірге жүреді. Ілеспе-құжаттарда көрсетілетін мәліметтер: дәрілік заттың күні, атауы, серия (партия) нөмірі, жеткізілген саны, дәрілік түрі, дозалануы, жеткізушінің атауы және мекенжайы, жүкті алушының атауы және мекенжайы (егер ол заңды мекенжайынан бөлек болса, көтерме сауда қоймасының нақты мекенжайы), сонымен қатар қажетті тасымалдау және сақтау шарттары қамтамасыз етіледі. Жеткізілім жөніндегі жазбалар дәрілік заттардың нақты орналасқан жерін анықтауға болатындай сақталады.

5.9. Экспорттау
86. Дәрілік заттарды экспорттаушы ұйымның рұқсатнамалар мен хабарламалар туралы Қазақстан Республикасы заңнамасына сәйкес дәрілік заттар дистрибьюциясын жүзеге асыратын лицензиясы немесе дәрілік заттарды өндіруге берілген лицензиясы болады.
87. Осы Стандарт дәрілік заттарды толық көлемде экспорттауға қолданылады. Экспортталатын дәрілік заттарды Қазақстан Республикасы аумағында тіркемеуге болады. Бұл орайда ұйымдарда осы дәрілік заттардың нарыққа түсуіне жол бермеуге бағытталған қажетті шаралар қабылданады. Дәрілік заттарды экспорттағанда ұйым жеткізілімнің тиісті мемлекеттің дәрілік заттар дистрибьюциясына арналған заңнамасына сәйкес дәрілік заттарды алуға заңды негіздемелері бар тұлғалардың мекенжайына жіберілгеніне көз жеткізеді.

6 Дәрілік заттардың жалғандығына шағымдану, қайтару, күдіктену және оны айналыстан кері қайтару

6.1. Қағидаты
88. Барлық шағымдар, қайтару жағдайлары, жалғандығына күдіктену, сондай-ақ дәрілік заттарды айналыстан кері қайтару құжат жүзінде ресімделеді және белгіленген рәсімдерге сәйкес талданады. Тиісті жазбалар уәкілетті органның иелігінде.

89. Қайтарылған дәрілік заттарды бағалау олардың қайта жеткізілуі мақұлданған шешім қабылданғанға дейін атқарылады. Жалған дәрілермен сәтті күресу үшін өткізу тізбегінің барлық қатысушылары келісімді әрекеттерді жүзеге асырады.

6.2. Шағымдары

90. Шағымдар мынадай ақпаратты көрсетумен тіркеледі: шағымдарды алу күні, ұйымның атауы немесе тұлғаның тегі, аты, әкесінің аты (бар болғанда), олардың байланыс деректері (телефон/факс нөмірі, эл. пошта, мекенжайы), дәрілік заттардың, дәрілік түрдің атауы, дозалануы, серия (партия) нөмірі, көлемі, шағымдар себебі және т.б.

Бұл тұрғыда дәрілік заттар сапасына қатысты шағымдар және дистрибьюция талаптары мен шарттарын қадағалауға қатысты шағымдар болып жіктеледі.

91. Егер шағым дәрілік заттардың сапасына қатысты болса немесе сапасыз (жалған) дәрілік заттардың болуы жорамалданса, өндіруші және/немесе тіркеу куәлігінің иесі бұл жөнінде шұғыл хабарландырады.

92. Дистрибьюция талаптары мен шарттарын қадағалауға қатысты шағымдарға қатысты шағымдану себептерін немесе түп көзін анықтау мақсатында тергеу жүргізіледі.

93. Шағымдармен жұмыс істейтін тұлға тағайындалады, сонымен қатар дистрибьютордың басқа қызметкерлерін қажетті көлемде жұмылдыруға болады.

94. Шағымдарға қатысты тергеу және талдау нәтижелері бойынша қажеттілігіне қарай түзету және сақтандыру шаралары, соның ішінде, егер бұл қажет болса, уәкілетті органға хабарлау қамтылатын тиісті шаралар қабылданады.

6.3. Қайтарылған дәрілік заттар

95. Қайтарылған дәрілік заттармен жасалатын операциялар спецификасы, арнаулы сақтау шарттары, сондай-ақ бастапқы жөнелту сәтінен бастап өткен уақыт кезеңі ескерілетін қауіптерді бағалауға негізделіп, құжатталған процедураларға сәйкес атқарылады. Қайтару Қазақстан Республикасы заңнамасына және өнімді қайтаруға қатысатын тараптардың арасындағы шарттық міндеттемелерге сәйкес жүзеге асырылады.

96. Бұрын жөнелтілген дәрілік заттар, егер төменде атап көрсетілген барлық шарттар орындалған жағдайда ғана жеткізуге жарамды санатқа қайтарылады:

дәрілік заттардың екіншілік (тұтынушылық) қаптамасының бүтіндігіне нұқсан келмеген, бүліну іздері жоқ, жарамдылық мерзімі өтпеген, өнім айналыстан шығарылмаған;

алушы дәрілік заттарды тасымалдауға және сақтауға арнаулы жағдайларын растайтын құжаттарды көрсетеді;

дәрілік заттарды осы әрекеттерді орындауға тағайындалған құзіретті тұлға тексерген және бағалаған;

дистрибьютордың дәрілік заттарды аталған алушыға жеткізгеніне (тиісті ілеспе- құжаттардың қоса берілген көшірмелеріне сай), серия/партия нөмірінің құжаттарда көрсетілуіне сәйкестігіне, әрі осы дәрілік заттар жалған деп болжауға негіздеме жоқ екеніне дәлелдері бар.

Ерекше температурада сақтау шарттарын талап ететін дәрілік заттар, егер олардың бүкіл өткен уақыт бойы талапқа сай жағдайларда сақталғанына және тасымалданғанына құжатты дәлелдері болған жағдайда, жеткізуге жарамды санатқа қайтарылады.

97. Кез келген ауытқулар анықталған жағдайда дәрілік заттардың сақталуын қамтамасыз етуге мүмкіндік беретін қауіптерді бағалау жүргізіледі. Атап көрсетілген дәлелдерінде мына сатылар қамтылады:

а) алушыға жеткізу;

ә) өнімді тексеру (сәйкестендіру);

б) тасымалдау қаптамасын (жеткізу үшін контейнерді) ашу;

в) дәрілік заттарды тасымалдау қаптамасына (жеткізу үшін контейнеріне) қайтару;

г) дәрілік заттарды жинау және дистрибьюторға қайтару;

ғ) дәрілік заттарды дистрибьютордың арнаулы сақтау аймағына орналастыру.

98. Қайтарылған өнімді құжатты ресімдеусіз қабылдауға рұқсат етілмейді.

99. Жеткізуге жарамды санатқа қайтарылған дәрілік заттар жарамдылық мерзімі аз өнімді бірінші кезекте жөнелту жүйесінің (FEFO) тиімді қызметін атқаруымен орналастырылады.

100. Ұрланғаны анықталған дәрілік заттар жеткізуге жарамды санатқа қайтарылмайды және алушыға жеткізілмейді.

6.4. Жалған дәрілік заттар

101. Дистрибьютор уәкілетті органды, сондай-ақ тіркеу куәлігінің ұстаушысын (иесін) жалған дәрілік зат немесе жалғанға күдік тудыратын дәрілік заттар жөнінде хабарландырады. Осы әрекеттер белгіленген құжатталған процедуралармен бекітіледі. Алынған ақпарат барлық бастапқы деректерінің сақталуымен құжат жүзінде ресімделеді, әрі оған қатысты тергеу жүргізіледі.

102. Өткізу тізбегінде анықталған жалған дәрілік заттар шұғыл физикалық оқшауланады және арнайы бөлінген үй-жайда немесе кіруге шектеу қойылған аймақта басқа өнімнен бөлек сақтауға орналастырылады.

103. Жалған дәрілік заттармен жасалатын барлық операциялар жазбасының сақталуымен құжатты ресімделеді.

6.5. Айналыстан кері қайтару

104. Дәрілік заттарды айналыстан кері қайтару әрекеттерінің тиімділігі жүйелі (жылына бір реттен сиретпей) бағаланады.

105. Ұйымда ең қысқа мерзімдерде кез келген уақыт сәтінде айналыстан кері қайтару және алып тастау әрекеттерін ұсыну мүмкіндігі болады.

106. Дистрибьютор, қажет болса, уәкілетті органда бекітілетін айналыстан кері қайтару туралы ақпараттық хат нұсқауларын орындайды.

107. Айналыстан кері қайтару және алып тастау әрекеттері олардың атқарылу сәтінде құжат жүзінде ресімделеді. Кері қайтару құжаттамасы уәкілетті органға қолжетімді.

108. Дистрибьюцияға қатысты жазбалар дәрілік заттарды айналыстан кері қайтару және алып тастауға жауап беретін тұлға үшін рұқсат етіледі және онда экспортталатын дәрілік заттар мен олардың үлгілеріне қатысты деректерді қоса, дәрілік заттардың дистрибьюторлары және тікелей алушылары (жұмыс кезінде және жұмыстан тыс сағаттарда жетімді болатын мекенжай, телефон нөмірі және (немесе) факс нөмірі, серия/партия нөмірі, атауы, дәрілік түрі, дозалануы, сондай-ақ жеткізілген саны) туралы жеткілікті ақпарат мазмұндалады.

109. Айналыстан кері қайтару және алып тастау кезінде атқарылатын әрекеттердің орындалу бірізділігі құжат жүзінде ресімделеді және қорытынды есеп құрастырылады.

7 Аутсорсингке берілетін қызмет

7.1. Қағидаты

110. Осы Стандарт қолданылатын және бөгде орындаушыларға (аутсорсингіге) берілетін кез келген қызмет талапқа сай айқындалады және келісіледі, дәрілік заттардың сақталуына нұқсан келтіруге қабілетті айырмашылықтарға жол бермеу мақсатында бақыланады. Тапсырыс беруші-дистрибьютор мен орындаушының арасында жазбаша шарт жасалады, онда тараптардың әрқайсысының міндеттері нақты белгіленеді.

7.2. Тапсырыс беруші

111. Тапсырыс берушіге аутсорсингіге берілген қызмет үшін жауапкершілік жүктеледі. Тапсырыс беруші орындаушының шарт бойынша міндеттемелерін орындауға құзіретті екеніне көз жеткізеді, шарт және тексерулер арқылы орындаушының тиісті дистрибьюторлық практика талаптарын қадағалауын қамтамасыз етеді. Орындаушының шарт талаптарын орындау заңдылығын, құзіреттілігін және мүмкіндігін тексеру аутсорсингіге берілген қызметті атқару басталғанша, сондай-ақ осындай қызметке елеулі өзгерістер енгізілген жағдайда жүргізіледі. Аутсорсингке берілген қызметпен байланысты тексерулер жүргізу жүйелілігі қауіптерді талдау негізінде айқындалады. Тексеру жүргізу мерзімдері мен талаптары тараптармен келісіледі.

112. Тапсырыс беруші орындаушыға осы дәрілік заттарға қолданылатын арнаулы талаптарға, сондай-ақ қолданыстағы басқа кез келген талапқа сәйкес аутсорсингіге берілген қызметті атқаруға қажетті барлық ақпаратты ұсынады.

7.3. Орындаушы

113. Орындаушының тапсырыс беруші үшін шартта көрсетілген жұмыстарды (қызметтерді) талапқа сай орындайтын үй-жайлары мен жабдығы, процедуралары, білімі мен тәжірибесі, сондай-ақ білікті қызметкерлері болады.

	114. Орындаушы шарт бойынша өзіне орындауға тапсырылған жұмыстарды тапсырыс берушінің мұндай жолдауды алдын ала бағалауынсыз және мақұлдауынсыз, сондай-ақ тапсырыс беруші немесе орындаушының үшінші тарапқа жүргізетін тексеруіне дейін үшінші тарапқа жолдамайды. Орындаушы мен кез келген үшінші тарап арасындағы шарт орындалған жұмыстар жөніндегі ақпараттың тапсырыс беруші мен орындаушы арасындағы шартқа сәйкес ұсынылғанына кепілдік береді. 115. Орындаушы тапсырыс берушінің дәрілік заттарының сапасын жоғалтуға әкелуі мүмкін қандай да бір әрекеттер істемейді. 116. Орындаушы шарт талаптарына сәйкес тапсырыс берушінің дәрілік заттарының сапасына қатысты кез келген ақпаратты тапсырыс берушіге хабарлайды.
8	**Өзін-өзі инспекциялау**
	8.1. Қағидаты 117. Өзін-өзі инспекциялаулар дәрілік заттардың тиісті дистрибьюторлық практика талаптарының енгізілуін және қадағалануын бақылау үшін, сондай-ақ қажетті түзету шараларын әзірлеу мақсатында жүргізіледі.
	8.2. Өзін-өзі инспекциялау 118. Тиісті дистрибьюторлық практика қағидаларының барлық аспектілерін қамтитын, Қазақстан Республикасы заңнамасының талаптарына, нұсқаулар мен процедуралардың талаптарына сәйкес дербес инспекциялар жүргізу бағдарламасы даярланады. 119. Өзін-өзі инспекциялаулар ұйым қызметінің жекелеген қырларын қамтитын бірнеше өз бетінше тексерулерге бөлінеді. Өзін-өзі инспекциялау дистрибьютордың бейтарап және мұқият арнайы тағайындалған білікті қызметкері жүргізеді. Тәуелсіз сыртқы сарапшылар өткізген аудиттерге де рұқсат етіледі, бірақ олар өзін-өзі инспекциялауды алмастыра алмайды. 120. Өзін-өзі инспекциялау нәтижелері құжат жүзінде ресімделеді. Есептерде инспекция барысында алынған бүкіл ақпарат мазмұндалады. Есептің көшірмесі ұйым басшылығына, сонымен қатар басқа да тиісті тұлғаларға ұсынылады. Кемшіліктер мен ауытқулар анықталған жағдайда олардың себебі түсіндіріледі, сондай-ақ түзету және сақтандыру шаралары әзірленеді және құжат жүзінде ресімделеді және олардың орындалуы бақыланады.
9	**Тасымалдау**
	9.1. Қағидаты 121. Дәрілік заттарды жеткізетін дистрибьютор оларды тасымалдауды олардың сақталуы мен тұтастығы, қоршаған орта факторларының әсерінен қорғалуы, тасымалдау үдерісінде қажетті температуралық режимнің (сақтау шарттары) қадағалануы, сондай-ақ жалғанға жол берілмеуі қамтамасыз етілетін жағдайларда жүзеге асырады. 122. Тасымалдау тәсіліне қарамастан, дәрілік заттардың сапасы мен тұтастығының тасымалдау үдерісінде теріс әсерлерге ұшырамағанын растау мүмкіндігі қамтамасыз етіледі. 123. Тасымалдауды жоспарлау болжамды қауіптерді талдау негізінде жасалады.
	9.2. Тасымалдау 124. Дәрілік заттарды сақтаудың қажетті шарттары бүкіл тасымалдау кезеңі бойына өндірушінің нұсқауларына немесе қаптамадағы ақпаратқа сәйкес қадағаланады. Тасымалдау үдерісінде температуралық режимнің бұзылуы немесе дәрілік заттардың бүлінуі сияқты ауытқулар орын алған жағдайда анықталған ауытқулар туралы ақпарат жөнелтушіге және алушыға хабарланады. Ауытқулар орын алған және осы факторларды тергеу кезіндегі әрекеттер тәртібін белгілейтін процедура әзірленеді және құжат жүзінде ресімделеді. 125. Ұйым дәрілік заттарды тасымалдауға пайдаланылатын көлік құралдарының және жабдықтың олардың пайдалану мақсаттарына сәйкес болуын және олардың қаптама бүтіндігіне нұқсан келуіне және дәрілік заттар сапасың жоғалтуға әкелуі мүмкін жайсыз әсерлерден қорғау мақсатында талапқа сай жиынтықталуын қамтамасыз етеді. 126. Дәрілік заттар тасымалданатын көлік құралы және оның жабдығы таза күйде ұсталады және, қажеттілігіне қарай, Қазақстан Республикасы заңнамасында белгіленген санитарлық нормалар

талаптарына сәйкес, жуғыш және зарасыздандырғыш заттар пайдаланылатын өңдеуден өткізіледі. Тазалау және қауіпсіздік шараларын қоса алғанда дәрілік заттарды дистрибьюциялау үшін қолданылатын транспорттық құралдар мен жабдықтар қызмет көрсету және эксплуатациялау бойынша жазбаша рәсімдер әзірленуі керек.
127. Температурасын бақылау қажеттілігін айқындау таңдалған бағыт бойынша тасымалдануымен байланысты қауіптерін талдауға негізделеді. Тасымалдау үдерісінде көлік құралының ішінде орнатылған немесе контейнердегі температураны бақылауға пайдаланылатын жабдық Қазақстан Республикасы заңнамасына сәйкес мерзім сайын техникалық қызметпен қамту, калибрлеу және тексеруден өткізіледі.
128. Дәрілік заттарды тасымалдау кезінде арнаулы ранспорттық құралдар мен жабдықтарды мүмкіндігінше қолдану керек. Егер жиынтықталмаған көлік құралдары мен жабдық пайдаланылса, дәрілік заттардың сапасын сақталуын қамтамасыз ететін құжат жүзінде ресімделген шаралар әзірленеді.
129. Дәрілік заттар жеткізілімге берілген құжаттарда көрсетілген мекенжай бойынша жеткізіледі және тікелей алушының үй-жайында беріледі. Дәрілік заттар қандай да бір басқа үй-жайларда қалдырылмайды.
Жұмыстан тыс сағаттарда шұғыл жеткізілімдерді ұйымдастыру үшін құжатталған процедуралар негізінде әрекет ететін мамандандырылған қызметкер тағайындалады.
130. Үшінші тұлғалардың тасымалдауы осы Қағидалардың 7-тарауында белгіленген талаптар мазмұндалатын шарт негізінде жүзеге асады.
Тасымалдау компаниялары дәрілік заттарды тасымалдау жағдайларына қойылатын талаптар туралы хабарланады.
Дәрілік заттарды тасымалдау талаптарын қадағалау жауапкершілігі дистрибьюторға жүктеледі. Дәрілік заттарды тасымалдау талаптарын қадағалау жауапкершілігі өнімді Жіберуші мен Алушының арасында жасалған келісім шартпен белгіленеді.
131. Тасымалдау жөнелту және кері жөнелту операцияларымен қатар жүретін және уақытша сақтау қоймасында аралық сақтауды қамтитын жағдайларда уақытша сақтау қоймаларында сақтау шарттарына және қауіпсіздікті қамтамасыз етуге ерекше көңіл бөлінеді. Бақыланатын сақтау шарттарына температура, жарықтың әсерінен қорғау, үй-жайлардағы ылғалдылық пен тазалық жатады. Тасымалдаудың кезекті сатысының алдында уақытша сақтау ұзақтығын қысқарту шаралары қабылданады.

9.3. Ыдысы, қапталуы және таңбалануы
132. Дәрілік заттар оның сапасына теріс әсерін тигізбейтін тасымалдау ыдысында тасымалданады және сыртқы әсерден сенімді қорғалуын қамтамасыз етеді, соның ішінде контаминация мүмкіндігін болдырмайды.
Тасымалдау ыдысы мен қаптамасын таңдау дәрілік заттарды сақтау және тасымалдау шарттарына қойылатын талаптарға, талап етілетін мөлшерін орналастыруға қажетті көлеміне, қоршаған орта температурасының болжамды ауытқуларына, кеден қоймаларында уақытша сақтауды қоса, тасымалдаудың ең көп болжамды ұзақтығына негізделеді.
133. Дәрілік заттардың тиісті айналысын және қауіпсіздік деңгейін қамтамасыз ету үшін тасымалдау ыдысына оны қолдануға және сақтауға қатысты талаптар туралы, сондай-ақ қажетті сақтандыру шаралары туралы жеткілікті ақпарат мазмұндалатын таңба түсіріледі. Тасымалдау ыдысындағы ақпарат мазмұны мен шығу тегінің сәйкестендіру мүмкіндігін қамтамасыз ету қажет.

9.4. Ерекше айналысты талап ететін дәрілік заттар
134. Қазақстан Республикасы заңнамасына сәйкес айрықша бақыланатын түрлерге жататын құрамында есірткі, психотропты заттар және олардың прекурсорлары, улар (улы заттар) бар дәрілік заттар сияқты ерекше қолдануды талап ететін дәрілік заттарды тасымалдағанда дистрибьюторға Қазақстан Республикасы заңнамасының талаптарына сәйкес қауіпсіз және заңға қайшы әрекеттен қорғалған тасымалдау режимін қамтамасыз етеді.
Атап көрсетілген дәрілік заттарды жеткізуге қатысты қосымша бақылау жүйелері іске қосылады. Олар ұрланған жағдайдағы әрекеттер тәртібін белгілейтін процедура әзірленеді және құжат жүзінде ресімделеді. Кез келген ұрлық жағдайлары құжатталады.
135. Күшті әсер ететін және радиобелсенді дәрілік заттар қорғалған, мамандандырылған және сенімді көлік құралдарында тасымалданады. Қабылданған қауіпсіздік шаралары Қазақстан Республикасы заңнамасына және халықаралық шарттарға сәйкестеледі.

136. Жылуға төзімсіз дәрілік заттарды тасымалдағанда дәрілік заттарды өндіруші, дистрибьютор және алушының арасында жылжыту кезіндегі қажетті тасымалдау шарттарын қамтамасыз ету үшін тиімді жабдықты (қажетті температуралық режимді қамтамасыз ететін изотермиялық қаптама, контейнерлер немесе көлік құралдары) пайдаланылады.
Қажетті температуралық режимнің сақталуын қамтамасыз ететін көлік құралдарын пайдаланғанда тасымалдау үдерісіндегі температураны бақылауға пайдаланылатын жабдық жүйелі техникалық қамтудан, тексеруден және калибрлеуден өтеді.
Температуралық картаға түсіруге талдау пайдалану параметрлері көрініс беретін шарттарды сақтаумен және маусымдық ауытқуларды ескерумен жасалады.
Алушының сұратуы бойынша термолабильді дәрілік заттардың сақтау және тасымалдау кезінде температуралық режимнің сақталуын растайтын деректер ұсынылады.
137. Изотермиялық контейнерлердегі суыту элементтері дәрілік заттармен тікелей жанасу болмайтындай орналастырылады. Қызметкер изотермиялық контейнерлерді даярлау процедураларына қойылатын талаптарға (маусымдық ерекшеліктер ескеріліп), сондай-ақ суыту элементтерін қайта пайдалануға қойылатын талаптарға оқытылады.
Жеткіліксіз салқындатылған суыту элементтерін қайта пайдалануға жол бермеуге бағытталған шаралар әзірленеді. Салқындатылған және мұздатып қатырылған суыту элементтерінің арасында тиісті физикалық оқшаулау қамтамасыз етіледі.
Жылуға төзімсіз дәрілік заттарды жеткізу және температуралардың маусымдық ауытқуларын бақылау үдерісі құжатталған процедурада сипатталады.

Қазақстан Республикасы
Денсаулық сақтау және
әлеуметтік даму Министрінің
27 мамыр 2015 жылғы
№ 392 бұйрығына
5-қосымша

Тиісті дәріханалық практика стандарты (GPP)

Ескерту. 5-қосымша жаңа редакцияда – ҚР Денсаулық сақтау министрінің 08.05.2019 № ҚР ДСМ-71 (алғашқы ресми жарияланған күнінен кейін күнтізбелік он күн өткен соң қолданысқа енгізіледі) бұйрығымен.

1 Жалпы ережелер

Тиісті дәріханалық практика стандарты (GPP) (бұдан әрі – Стандарт) Қазақстан Республикасы халқына фармацевтика қызметкерлерінің көрсететін фармацевтикалық қызметінің тиісті сапасын қамтамасыз ету мақсатында әзірленген, Стандарттың талаптарын және Қазақстан Республикасының халқына фармацевтикалық қызмет көрсетудің сапасын басқару жүйесін ұйымдастыруды анықтайды.
Стандарт халықты сапалы, қауіпсіз дәрілік заттар және медициналық бұйымдармен қамтамасыз етуге, оларға дәрілік заттар туралы нақты ақпарат беруге, салауатты өмір салтын насихаттауға және аурудың алдын алуға, рецептуралық дәрілік препараттарды ұтымды қолдануды қамтамасыз етуге, дәрілік препараттардың орын алған жағымсыз әсерлері туралы ақпаратты беруге және өзін өзі емдегенде көмек көрсетуге бағытталған.
Осы Стандарттың ережелері дәрілік заттарды, медициналық бұйымдарды пайдалануды оңтайландыруға және ем нәтижесіне баға беруге мүмкіндік беретін дәрігердің, пациент және фармацевтің өзара байланысын қамтамасыз етуге бағытталған.
Стандарт дәрілік заттардың бөлшек саудасын жүзеге асыратын ұйымдарда қолданылады.
Дәріханалық ұйымдар дәрілік заттар мен медициналық бұйымдарды бөлшек саудада өткізуге, дәрілік препараттарды дайындауға байланысты фармацевтикалық қызметті лицензиялауға қойылатын біліктілік талаптарына сәйкес келеді.

	Қазақстан Республикасында бақылауға жататын есірткілік дәрілер, психотроптық заттар және прекурсорларды алу, сақтау, өткізу және жою Қазақстан Республикасының есірткілік дәрілер, психотроптық заттар және прекурсорлар туралы заңнамасына сәйкес жүзеге асырылады. Дәрілік заттар мен медициналық бұйымдарды бөлшек саудада тарату бойынша жұмысты ұйымдастыру олардың тиісті сапасын және тұрғын халыққа білікті қызмет көрсетуге кепілдік береді және қамтамасыз етеді. Фармацевтикалық қызметтер көрсететін дәріханалық ұйымдар төмендегіше бөлінеді: негізгі: бақыланатын дәрілік препараттарды босату, медициналық ұйымдардың талап етуі бойынша дәрілік заттарды дәрігердің рецептісі арқылы және рецептісіз босату, дәріханалық тауарлардың түр-түрін босату, дәрілік түрлерді экстемпоральді дайындау, олардың сапасын бақылау, сақтау; қосымша: халыққа анықтамалық, ақпараттық, кеңес беру қызметі, телефон арқылы дәріханалық тауарлардың түр-түріне тапсырыс қабылдау бойынша жұмыс, рецептісіз босатылатын дәрілік заттарды және дәріханалық тауарлардың ассортиментін үйге жеткізіп беруді толықтыру, телефон арқылы жоқ дәрілік препараттарды резервтеу, тауарлық жеңілдікті пайдалану, науқастарды күтуге арналған заттардың прокаты, жағымды жұмыс режимі, фитобар қызметі, өзіне өзі қызмет ету.
2	**Терминдер мен анықтамалар**
	Осы Стандартта мынадай терминдер мен анықтамалар пайдаланылады: 1) дәріханалық ұйым – дәрілік заттар мен медициналық бұйымдарды дайындау және бөлшек саудада тарату бойынша фармацевтикалық қызметті жүзеге асыратын денсаулық сақтау ұйымы; 2) шарт (келісім-шарт) – екі немесе одан да көп тараптардың арасындағы құқықтар және міндеттерді, жеткізу, тасымалдау шарттарын, тауар және қызмет сапасын қамтамасыз етуді, төлемдерді және дәріханалық практика қағидаларының тиісті түрде орындалуына қатысты басқа да мәселелерді анықтайтын жазбаша, күні көрсетілген, қол қойылған келісім; 3) құжаттама – дәріханалық ұйым жүргізетін барлық операцияларды растайтын құжаттар жиынтығы; 4) дәрілік препараттарды ұтымды пайдалану – дәрілік препараттарды емдеу курсы бойына жеке талаптарына жауап беретін клиникалық қажеттілігіне сәйкес дозада қолдану; 5) өзін өзі инспекциялау – дәріханалық ұйымның Қазақстан Республикасының бекітілген заңнамасында және осы қағидаларда анықталған фармацевтикалық қызметке қойылатын талаптардың орындалуы сәйкестігіне құзыретті тұлғалардың (бірнеше тұлғалардың) баға беру үдерісі; 6) стандартты операциялық рәсімдер (бұдан әрі – СОР) – белгілі бір функциялардың бірыңғайлығын қамтамасыз ететін толық жазбаша нұсқаулар; 7) дәріханалық тауарлардың ассортимент – дәріханалық ұйымдар арқылы таратылатын емдік, емдік-алдын алу, емдік-диагностикалық және сауықтыру мақсаттарына арналған өнеркәсіптік өндіріс өнімдері; 8) фармацевтикалық қызмет – пациент немесе медициналық ұйымның нақты талабын қанағаттандыратын дәріханалық ұйымның қызмет саласы, дәрілік препараттарды дайындау, дәрілік заттар мен медициналық бұйымдардың бөлшек саудасын жүзеге асыру бойынша, дәрілік заттар мен медициналық бұйымдарды сатып алуға (ие болу), сақтауға, сапасын бақылауға, рәсімдеуге, таратуға, пайдалануға және жоюға, сондай-ақ олардың қауіпсіздігін, тиімділігін және сапасын қамтамасыз етуге байланысты денсаулық сақтау саласында жүзеге асырылатын фармацевтикалық қызмет; 9) тегін медициналық көмектің кепілді көлемін көрсету бойынша фармацевтикалық қызмет – сатып алу, тасымалдау, сақтау, өткізу және есепке алуды қоса, халықты дәрілік заттар және медициналық бұйымдармен қамтамасыз етуге байланысты дәрілік заттар мен медициналық бұйымдардың айналым саласындағы субъектілердің қызметі; 10) сапасы үшін жауапты (өкілетті) тұлға – дәріханалық ұйымдардың қызметін жүзеге асыруда дәрілік заттардың және уәкілетті орган бекіткен тізбеге сәйкес дәрілік заттар мен медициналық бұйымдарға қатысы жоқ дәріханалық тауарлардың түр-түрінің сапасын, қауіпсіздігін сақтауды, тиімділігіне, қоршаған ортаға және адам денсаулығына, өмірге зиян келтіруі мүмкіндігіне байланысты жол берілмейтін қауіп жоқтығын қамтамасыз етуге жауапты тұлға; 11) дәрілік заттар мен медициналық бұйымдарды бөлшек саудада тарату – Қазақстан Республикасының "Рұқсат беру және хабарламалар туралы" заңнамасына сәйкес берілген фармацевтикалық қызмет лицензиясы, дәрілік заттар мен медициналық бұйымдарды бөлшек саудада

	өткізуге, дәрілік препараттарды дайындауға қосымшаның немесе хабарламаның қабылдануы туралы мемлекеттік орган немесе халыққа қызмет көрсету орталығының белгісі бар талон немесе медициналық бұйымдарды бөлшек саудада таратуға электрондық құжат түріндегі талон негізінде дәріханалық ұйымдар жүзеге асыратын ие болуға (әкелуден басқа), сақтауға, таратуға, соңғы тұтынушыға өткізуге (алып кетуден басқа), жоюға байланысты фармацевтикалық қызмет.
3	**Негізгі қағидаттар мен талаптар**
	3.1. Негізгі қағидаттар мыналар: тиісті сападағы дәрілік заттар мен медициналық бұйымдарды босату; дәрілік заттардың қасиеті мен тиісті қолданылуына қатысты нақты және объективті ақпарат беру; дәрілік заттардың тиімді тағайындау және олардың дұрыс пайдалануы; фармакотерапия мәселелері бойынша денсаулық сақтау қызметкерлерімен (дәрігерлермен) кәсіби ара қатынас; фармацевтикалық қызметтің тиісінше берілуі. 3.2. Тиісті дәріханалық практиканың негізгі талаптары мыналар: пациентке адамның денсаулығын сақтау мақсатында бағдар жасау; дәрілік заттар мен медициналық бұйымдардың оңтайлы тағайындалуына және тиісті түрде пайдаланылуына әрекет ету; фармацевтикалық қызметтің әрбір элементінің жекелеген тұлғаға бағытталуы; кәсіби этика және құпиялылықты сақтау; сапалы фармацевтикалық қызмет көрсету; фармакология, фармакотерапия және деонтологияның негіздерін білетін білікті қызметкерлердің болуы; тиісті жабдықтардың, орын-жайлардың және сапалы дәрілік заттарды, медициналық бұйымдарды сақтауды, есепке алу және сатуды қоса, тұтынушыға дейін тиісті сапасын қамтамасыз ететін басқа да қажетті шарттардың болуы; халыққа кеңес беруге және ақпараттық көмек беруге арналған арнайы әдебиеттердің болуы; дәріханалық және медициналық ұйымның фармакотерапияға, денсаулықты нығайтуға, халықтың ауруының профилактикасына және фармакологиялық қадағалауға қатысты барлық мәселелерде өзара сенімділікті және құпиялылығын білдіретін өзара әрекеттестігі; қызметкердің білім деңгейін жүйелі түрде арттыруға арналған оқыту; тиісті құжаттаманың болуы; дәрілік заттарды, медициналық бұйымдарды, дәріханалық тауарлардың түр-түрін сатып алу жүйесі бойынша және дансаулық сақтау саласындағы уәкілетті орган бекіткен тізбеге сәйкес дәрілік заттарға, медициналық бұйымдарға қатысы жоқ, жалған фармацевтикалық өнімдердің анықталуы мен таралуын тойтару бойынша іс-шараларды қамтамасыз ету.
4.	**Саламатты өмір салтын насихаттау және аурулардың профилактикасы**
	4.1. Салауатты өмір салтын насихаттау және аурулардың профилактикасы дәрілік заттарды, медициналық бұйымдарды (оларды теріс пайдалануды барынша азайтуды немесе және оларды дұрыс емес пайдалануды қоса) ұтымды пайдалану, тұрғын халықты санитарлық ағарту және аурудың профилактикасы бойынша Стандарт талаптарын орындаудың бір бағыты болып табылады. 4.2. Аурудың профилактикасы өмір сапасын жақсарту, аурудың туындау қаупін азайту, аурудың симптомдарын ерте сатысында анықтау, ауру қайталануын тойтару бойынша іс-шаралар қабылдау болып табылады. 4.3. Халықтың денсаулығын нығайтуға және аурудың профилактикасына бағытталған іс-шараларды жүргізу үшін мыналар қажет: халықтың денсаулығын нығайту және аурудың профилактикасы, сондай-ақ дәрілік заттарды оңтайлы қолдану және тағайындау мәселелері бойынша медициналық ұйымдармен өзара әрекеттесу және бағдарламаларға қатысу; пациенттермен олардың өтініші бойынша жеке кеңестер өткізу; дәріханаларда салауатты өмір салтын насихаттау туралы ақпараттық стендтердің болуы;

халыққа денсаулық мәселелері бойынша медико-санитарлық мазмұндағы ақпараттық брошюра және буклеттер жасап берілуі;
пациентті тиісті ақпараттандыру үшін құжаттаманың болуы;
қажетті анықтамалық әдебиеттің болуы;
фармацевтің тиісті кеңес беру бойынша кәсіби дайындығы болуы, сондай-ақ тесттің нәтижелері бойынша қажет болған жағдайда дәрігерге дейінгі көмек көрсету.
4.4. Ақпарат пациентке кәсіби этика талаптарын сақтай отырып, қолжетімді және түсінікті түрде беріледі.
4.5. Барлық жүргізілетін іс-шаралар құжатталады. Құжаттардың сақталуына жауапкершілік сапаға жауапты (өкілетті) тұлғаға немесе дәріхана меңгерушісіне жүктеледі.

5. Рецептуралық дәрілік препараттардың оңтайлы қолданылуын қамтамасыз ету

5.1. Дәрілік заттарды тиісті босатуды қамтамасыз ету үшін тұтынушы қаптамасына жүргізілген таңбалануымен (бастапқы, екінші), қазақ және орыс тілдеріндегі жақсы оқылатын мәтінімен және медициналық қолданылуы бойынша нұсқаулығымен айналымға түседі.
5.2. Пациентке дәрілік заттар, медициналық бұйымдар туралы қол жетімді түсініктері және оларды қолдану бойынша кеңестері бар объективті ақпарат беру.
5.3. Дәрілік препараттармен қамтамасыз ету және оңтайлы қолдану бойынша қызметкер қызметіне мыналар кіреді:
білікті қызметкерлердің жеткілікті мөлшері болуы;
дәрігердің рецепт жазып берудің (парақ немес электронды түрде), рәсімдеудің дұрыстығын және ережесін, рецептідегі мәліметтердің толықтығын, көрсетілген дозаның науқастың жасына сәйкестігін, бір уақытта босату нормаларын, жазып берілген дәрілік заттардың үйлесімділігін сақтауы;
дайындау технологиясын сақтау және дәрілік препараттардың сапасын қамтамасыз ету;
дәрігердің рецептісі бойынша рецептуралық препараттарды босатуды жүзеге асыру;
пациенттің жазып берілген дәрілік препаратты сәйкес мерзімде және қол жеткізерлік бөлшек сауда үшін дәрілік заттардың саудадағы атауына бекітілген шекті бағадан аспаған бағада сатып алу мүмкіндігі;
дәрілік препаратты сәйкес таңбалануына және қаптамасында тиісті түрде босатуды қамтамасыз ету;
сатып алушыға (пациентке) дәрілік заттар, медициналық бұйымдар бойынша қол жетімді түсініктер және кеңестер туралы ақпарат беру.
5.4. Дәрілік препараттарды оңтайлы тағайындау және қолдануға бағытталған іс шаралар кешенін қамтамасыз ету үшін фармацевтке мыналар қажет:
дәрілік препараттарды қолдану жөнінде сенімді ақпарат және кеңестік көмек беру бойынша сәйкес білім мен дағдылар;
фармакотерапия саласында білім деңгейін жүйелі түрде арттыру, жаңа дәрілік заттар, қарым-қатынас психологиясы туралы ақпараттар;
дәрілік заттарды, медициналық мақсаттағы бұйымдарды пайдалану бойынша анықтамалық-ақпараттық әдебиеттің жеткілікті мөлшері;
рецептілер дұрыс жазылмаған жағдайда дәрілік заттарды жазып беруге қатысты дәрігерлермен кері байланыс.

6. Дәрілік заттардың тағайындалуына және пайдалануына әсері

6.1. Дәріханалық ұйым дәрілік заттарды, медициналық бұйымдарды пайдалануға байланысты және пациентке фармакотерапия сапасын қамтамасыз ету жүйесінде дәрігер және фармацевтің ынтымақтастығына бағытталған қызметті жүзеге асырады.
6.2. Дәрігер және фармацевтің ынтымақтастығы мынаған бағытталған:
рецептіні дұрыс рәсімдеу және мәліметтердің толық болуы;
бекітілген ережелерге сәйкес рецептілерді жазып беру;
фармацевт қол жеткізе алатын анықтамалық басылымдардың болуы;
пациенттерге қатысты деректердің құпиялылығын қамтамасыз ету.
6.3. Фармацевт дәрігерге тегін медициналық көмектің кепілдік берілген көлемі шеңберіндегі және

міндетті әлеуметтік медициналық сақтандыру жүйесіндегі дәрілік заттардың, медициналық бұйымдардың нарықта, осы дәріханалық ұйымда бар түр-түрінің, баға, қасиеттері және басқалары туралы ақпараттарын береді.
6.4. Дәрігер және фармацевтің ынтымақтастығы фармакотерапия сапасын жақсартуға, дәрігерлік және фармацевтикалық қателердің санын азайтуға, дәрілік заттардың жағымсыз әсерлері туралы ақпаратты тәртіпке келтіруге мүмкіндік береді.
6.5. Ынтымақтастықтың рұқсат етілген түрлері мыналар: науқастың келісімі бойынша дәрілік заттың аналогына ауыстыруын талқылау, мәжілістерге, конференцияларға қатысу болып табылады.
6.6. Дәріханалық ұйымдардың басшысы болып дәрілік заттардың жағымсыз әсерлеріне мониторинг ұйымдастыруға және жүргізуге жауапты адам тағайындалуы керек.
6.7. Әрбір дәріханалық ұйымда дәрілік заттардың жағымсыз әсерлерін анықтағаннан кейін оларды фармацевтер немесе пациенттер толтыруға арналған хабарлама – карталары болады. Хабарлама-карталарын пациенттердің өзі немесе дәрілік заттардың жағымсыз әсерлері анықталғандығы туралы ақпарат алғаннан кейін фармацевт толтыруы керек.
6.8. Хабарлама–карталардағы дәрілік заттардың анықталған жағымсыз әсерлері туралы деректерін дәрілік заттардың анықталған жағымсыз әсерлерін тіркеу журналына дәрілік заттардың жағымсыз әсерлері мониторингіне жауапты тұлға жазуы керек.
6.9. Фармакотерапияны жүзеге асырғанда жағымсыз реакцияларының пайда болуының барлық жағдайлары хабарлануы керек.
6.10. Дәрілік заттардың жағымсыз әсерлерінің мониторингі дәрілік заттардың жағымсыз әсерлері туралы мәліметтерді анықтауға, жинауға, бағалауға және талдауға бағытталған іс-шаралар кешені болып табылады.

7. **Өз бетінше емделу**

7.1. Өз бетінше емделуге байланысты қызмет рецептурасыз дәрілік препараттарды өз бетінше қабылдау бойынша пациентке кеңес беруге және медицинада қолданылуы бойынша нұсқаулығына сәйкес өз бетінше емделуге мүмкіндігі бар аурулар мен жай-күйлерді емдеуде симптомдар мен ауруларды жеңілдету мен жою үшін дәрілік көмек беруге бағытталған.
7.2. Өз бетінше емделуге байланысты қызметті жүзеге асыру үшін фармацевтке мыналар қажет:
рецептурасыз дәрілік заттарды тиімді және қауіпсіз қолдануға қатысты пациентке тиісті ұсыныстар беру бойынша тиісінше кәсіби дайындық, қажет болғанда дәрігерге жолдаманы қоса, денсаулық сақтау саласындағы өкілетті орган бекіткен алғашқы көмек дәрі қобдишасына кіретін дәрілік заттар тізбесіне сәйкес шұғыл жағдайларда халыққа жедел медициналық көмек көрсету;
фармацевтерді өз бетінше емделу және кеңесу мәселесі бойынша оқытуды бағдарламаға енгізу;
арнайы анықтамалық әдебиет болуы;
өз бетінше емделу бойынша СОР болуы;
өз бетінше жазылатын симптомдар және ауруларды білу;
өзіне-өзі көмектесу және өзін-өзі профилактикалау мәселесі бойынша кеңес алу;
өз бетінше емделу бойынша дәріханаға келушілер үшін ақпараттық материалдардың (брошюралар, буклеттер) болуы.
7.3. Өз бетінше емделуге байланысты дәріханалық ұйымның қызметі төмендегі іс-шаралардан тұрады:
өз бетінше емделуге жататын симптомдар мен жай-күйлерді есепке ала отырып, дәрілік көмек беру;
өтініші бойынша немесе дәрілік препараттарды өздігінен қабылдау қажеттілігінен пациентке рецептурасыз дәрілік препараттар қолдануға кеңес, дәрігерге жолдама, басқа дәрілік препараттармен дәрілік өзара әрекеттесулері бойынша ұсыныстар;
өкілетті орган бекіткен тізбеге сәйкес, медициналық бұйымдарды, күтім құралдарын, диагностикалық дәрілерді, тері күтіміне арналған заттарды, тамақ қоспаларын, дәрілік заттар мен медициналық бұйымдарға жатпайтын өз бетінше емделудің қосымша заттары мен құрылғыларын пайдалану бойынша кеңес беру.
7.4. Рецептісіз дәрілік заттарды ұсынғанда фармацевт:
рецептісіз дәрілік препараттарды таңдағанда тиімділік, қауіпсіздік және сапаны ескере отырып кәсіби тәжірибені пайдаланады;
осы дәрілік препарат бойынша оның әсер етуі, қолданылу тәсілі, емдеудің ұзақтығы, болуы мүмкін

	жағымсыз әсерлер, қолдануға болмайтын жағдайлар және басқа дәрілік заттармен үйлесімділігіне қатысты пациентті түсінікті етіп хабарландыру; жағымсыз әсерлер симптомдары қайталанған жағдайда пациентті дәрігерге қаралу керектігі туралы ескертеді.
8.	**Үй-жайлар мен жабдықтар**
	8.1. Дәріханалық ұйымдардар мыналарға бөлінеді: 1) дәрігерлердің рецептісі бойынша, талаптар немесе медициналық ұйымдардың, білім беру және әлеуметтік қамтамасыз ету ұйымдарының тапсырысы, стандартты жазбалар бойынша дәрілік препараттарды дайындау; дәрілік заттарды сертификациялау немесе аккредитацияланған сынақ зертханаларының органдар бекіткен жазбаларға сәйкес дәріхана ішілік дайындау; дәрілік зат және дәрілік өсімдік текті шикізатты орау, дәрілік субстанцияларға ие бола отырып, дайындалған, оның ішінде гомеопатиялық препараттарды, медициналық бұйымдарды, дәріханалық басқа тауарлардың түр-түрін және өкілетті органдар бекіткен тізбеге сәйкес дәрілік заттар мен медициналық бұйымдарға жатпайтын дәрілік препараттарды сақтайтын, сапасын бақылайтын, ресімдейтін халыққа сату құқығы бар дәріханалар; 2) дәрілік препараттарды дайындау құқығы жоқ, дәрілік препараттардың, сонымен бірге гомеопаттық препараттардың, медициналық бұйымдарды, өкілетті органдар бекіткен тізбеге сәйкес дәрілік заттар мен медициналық бұйымдарға жатпайтын дәріханалық басқа тауарлардың ассортиментін халыққа сатуды жүзеге асыратын, дайын дәрілік препараттар дәріханасы; 3) дәрілік препараттарды дайындау және дәрілік заттармен қамтамасыз ететін құқығы бар медициналық ұйымның (ауруханалық, аурухана аралық) дәріханалары; 8.2. Бөлшектеп сату дәріханасы мыналарға бөлінеді: 1) дәрілік заттарды дайындау құқығы бар дәріханалар (бұдан әрі – дайындау құқығы бар дәріханалар); 2) дайын дәрілік препараттар дәріханасы. 8.3. Дайындау құқығы бар дәріханалардың құрылымында мынадай бөлімдер болуы керек: 1) рецептуралы-өндірістік бөлім; 2) дәрігердің рецептілері бойынша босатылатын дәрілік препараттарды сату бөлімі; 3) дәріханалардан босатылуға рұқсат етілген медициналық мақсаттағы бұйымдарды және дәріханалық басқа тауарлардың түр-түрін сату бөлімі. 8.4. Дәріханалық ұйымның дәрілік заттардың, медициналық бұйымдардың сапасы сақталуын және қауіпсіздігін қамтамасыз етілуіне қажетті үй-жайлары, жабдықтары және құрал-саймандары болады. 8.5. Дәріханалық ұйымның барлық үй-жайлары ғимаратта (құрылыста) орналасуы және функционалды түрде жеке кіретін (шығатын) есігі бар басқа ұйымдардан оқшауланған бірегей блокқа біріктірілуі керек. Дәріханалық ұйым қимыл-тірек аппараты функциясының бұзылулары бар адамдардың кіру (шығу) мүмкіндіктері қарастырылады, пандус және/немесе көтеруші лифт құру мүмкіндіктері болмаған жағдайда шақыру батырмасын орналастыруға болады. 8.6. Дәріханалық ұйымның алаңдарында лицензияларда көрсетілген қызмет түрлерімен функционалды байланыспаған бөлімшелерді орналастыруға болмайды. 8.7. Дәріханалық ұйымның дәріханалық ұйым түрі (фармацевтикалық қызметке лицензиясына сәйкес) қазақ және орыс тілдерінде ұйымдастырушылық-құқықтық түрі (құқығын анықтайтын құжаттарға сәйкес), ұйымның фирмалық атауы туралы ақпараттары жазылған маңдайшасы болады. 8.8. Дәріханалық ұйымның құрамы, үй-жайлар көлемі, жабдықтары атқарылатын фармацевтикалық қызметтің көлемі мен сипатына және дәрілік заттар мен дәріханалық тауарлардың ассортиментінің сапасы мен қауіпсіздігін қамтамасыз ететін қолданыстағы нормативтерге сәйкес болуы керек. 8.9. Дәріханалық ұйымның электр қуатымен қамтамасыз ету, жылыту, сумен қамтамасыз ету, ауа алмастыру, желдету, санитарлық ережелердің талаптарына сәйкес құбыр жүйелері болуы керек. 8.10. Дәріханалық ұйымның әкімшілік-тұрмыстық үй-жайларының жалпы көлемі қызметкерлердің санына және қолданыстағы нормалар мен ережелерге байланысты. 8.11. Дәріханалық ұйымда пайдаланылатын барлық аспаптар, аппараттардың қолданылу мерзімі бойы сақталатын техникалық паспорттары болуы керек. аспаптар, аппараттар "өлшемдердің бірдейлігін қамтамасыз ету туралы" қазақстан республикасының 2000 жылғы 7 маусымындағы заңының 1-

	бабының 18 тармақшасына сәйкес жылына бір рет тексеріледі. 8.12. Дәрілік заттарды, медициналық бұйымдарды және дәріханалық тауарлардың түр-түрін сақтайтын орын-жайлары ауа параметрлерін тіркеуге арналған аспаптармен (термометрлермен, гигрометрлермен, психрометрлермен және басқа) жабдықталады. Бақылаушы аспаптар тексерілуі керек.
9.	**Қабылдау, сақтау және сату**
	9.1. Дәріханалық ұйымдарда тауарлардың сапасын, мөлшерін сақталуын қамтамасыз ететін және оның бұзылуын және басқа біртекті өніммен араласуына жеткізбейтін тауар қабылдауға қарастырылған жеке үй-жайлар немесе арнайы жабдықталған жұмыс орны болуы керек. 9.2. Дәріханалық ұйым дәрілік заттар мен медициналық бұйымдарды Қазақстан Республикасының рұқсат етулер мен хабарламалар туралы заңнамасына сәйкес көтерме сауда жасауға лицензиясы бар ұйымнан алуы керек. 9.3. Дәрілік заттарды, медициналық бұйымдарды және дәріханалық тауарлардың түр-түрін қабылдау санына, сапасына, жиынтықталуына, ыдысының, қаптамасының бүтіндігіне, таңбалануының, дәрілік заттардың, медициналық бұйымдардың медицинада қолданылуы бойынша мемлекеттік және орыс тілдеріндегі нұсқаулығы болуына қарай жүргізіледі және мынадай сатылардан тұрады: өнім партиясын сипаттайтын ілеспелі құжатты тексеру (тауар тасымалдау жүк құжаты, шот-фактура, өнімнің сапасын растайтын құжат, санитарлық-гигиеналық қорытынды); дәрілік зат сериясының ілеспелі құжатта көрсетілген сериямен сәйкестігін тексеру; түскен өнімді қарап тексеру (сыну, ақауы бар); өкілетті орган бекіткен ережелерге сәйкес дәрілік заттардың, медициналық бұйымдардың қаптамасының таңбалануының сәйкестігін тексеру; тасымалдау шарттарының сақталуын тексеру. 9.4. Медициналық бұйымдарды қабылдағанда ілеспелі құжаттарда әрбір зат бойынша модель (маркасын, модификациясын), партия (сериясын) мәліметін көтерме саудадағы жеткізушінің ілеспелі құжаттарында көрсетілген медициналық бұйымдарды сәйкестендіру үшін қажетті сәйкестікке тексереді). 9.5. Медициналық бұйымдар айналымға медициналық бұйымның өзіне тікелей, және (немесе) тұтыну қаптамасына түсірілген таңбамен, және медициналық бұйымдар медицинада қолданылуы бойынша нұсқаулығымен қоса түседі. 9.6. Өнімді қабылдау қорытындылары құжатталады. 9.7. Қазақстан Республикасының заңнамасына сәйкес дәрілік заттардың сапасына ілеспелі құжаттарда көрсетілген сериялардың сәйкес келмеуіне, жиынтықталуы, қаптамасы, таңбалануы сәйкес келмеуі немесе саны бойынша жетіспеуіне күдіктенген жағдайда, өнімді қабылдауға жауапты тұлға көтерме сауда ұйымына шағым түсіреді. 9.8. Жарамдылық мерзімі аяқталған, сондай-ақ олардың сапасына қойылатын бекітілген талаптарға сәйкес емес дәрілік заттар, медициналық бұйымдар және дәріханалық тауарлардың түр-түрі қабылданбауы тиіс. 9.9. Қабылдау тәртібінен өтпеген (қаптама зақымданғанда, сапасын растайтын құжаттары және/немесе қажетті ілеспелі құжаттары жоқ) дәрілік заттар, медициналық бұйымдар тиісті түрде таңбаланады, оларды сәйкестендіргенге, заңнамамен бекітілген тәртіпте жеткізушіге қайтарылғанға немесе жойылғанға дейін басқа дәрілік заттардан бөлек орналастырылады және "Жауапты сақталуда. Шешім қабылдағанға дейін сақтау керек" белгілеуші жазуы болады. 9.10. Қабылдау ресімдерін жүргізгеннен кейін өнім қабылданады және сатуға рұқсат етіледі. 9.11. Өкілетті орган бекіткен тізбе бойынша дәрілік заттар мен медициналық бұйымдар, дәрілік заттар мен медициналық бұйымдарға қатысы жоқ дәріханалық тауарлардың түр-түрі олардың қауіпсіздігі және сапасының сақталуын қамтамасыз ететін жағдайларда сақталады. 9.12. Дәріханалық ұйымдарда тонау, зақымдау (төгіп алу, шашу, сындыру) жағдайларын және олардың контаминациялануын болдырмау шаралары қарастырылуы керек. 9.13. Дәрігердің рецептісі бойынша дәрілік препаратты босатқанда фармацевт оны жазып берудің бекітілген талаптарына сәйкестігін бағалауды жүргізеді және сонымен босатылатын дәрілік препаратқа баға қояды. 9.14. Рецептіде жазылған дәрілік затты оның синониміне (генериктік түрі) ауыстыру пациенттің

	келісімімен және/немесе дәрігердің келісімі бойынша жүргізіледі, бұл арада рецептінің арғы бетінде босатылған дәрілік заттың саудалық атауын көрсетіп, қолын және босатылған күнін қою керек. 9.15. Дәріханалық ұйымдар дәрілік заттарды тек қолдануға дайын түрінде және дәрігер тағайындауын орындау үшін қажетті мөлшерде ғана босатады. 9.16. Дәрілік зат зауыттың түпнұсқа немесе дәріханалық қаптамада босатылуы керек. Қажет болған жағдайда блистерлікті қоспағанда, зауыттың түпнұсқа қаптамасын бұзуға болады, дәріханалық қаптамада дәрінің атауы, мөлшері, дозалануы, сериясы, препараттың жарамдылық мерзімі, қолдану тәсілдері, сақтық шаралары міндетті түрде көрсетілуі керек. 9.17. Дәріханалық ұйымдар жеке тұлғалардан олардың бұрын сатып алған дәрілік заттарын қабылдамайды. 9.18. Дәріханалық ұйымдардан сатылатын дәрілік заттарда, медициналық бұйымдарда мемлекеттік орган бекіткен мемлекеттік және орыс тілдеріндегі қолданылуы жөніндегі нұсқаулығы (аннотация-қосымша беті), сатылатын медициналық мақсаттағы өлшеу құралдарының тексерілгендігі туралы таңба бедер түрінде мәліметі немесе тексерілуі жөніндегі сертификаты (куәлігі) болуы керек. 9.19. Пациентке оның сұрауы бойынша сатып алынатын дәрілік препарат туралы, дәріханалық ұйымдарда бар синонимдер (генерикалық түрлер), аналогтар және олардың бағасы туралы қосымша ақпарат берілуі керек. 9.20. Дәрілік препараттарды босату кезінде фармацевт пациентке дәрілік препаратты қабылдау ережелері туралы: қабылдау режимі, бір реттік және тәуліктік дозасы, қолдану тәсілі (ас ішу және т.б. ескере отырып), сақтау ережелерінен хабардар етуі керек, қолдану жөніндегі нұсқаулықты мұқият оқып шығуға пациенттің назарын аударады. Медициналық мақсаттағы өлшеу құралдарын босату кезінде фармацевт пациентке қолдану ережелері жайлы түсіндіруі керек. Маманның жауабы дәйектелген, сауатты, кәсіби этика талаптары сақталған болуы тиіс.
10.	**Қызметкер**
	10.1. Негізгі қызметтерді орындау үшін дәріханалық ұйымның штаты өздерінің қызметтік мақсаттарына сәйкес кәсіби міндеттерін тиісті деңгейде шешуге қабілетті білікті қызметкерлердің жеткілікті мөлшерінен жинақталуы керек, аспаптар қолданған жағдайда өлшеу құралдарының жай-күйіне жауапты тұлға тағайындалады. Дәріханалық ұйымның қызметкері Қазақстан Республикасының рұқсат және хабарламалар туралы заңнамасына сәйкес қойылатын біліктілік талаптарына сәйкес болуы керек. 10.2. Сапаға жауапты (өкілетті) тұлғаның тиісті жоғары фармацевтикалық білімі және практикалық 5 жылдан аз емес тәжірибесі болуы керек. 10.3. Дәріханаларда дайындалатын дәрілік заттардың, сондай-ақ дәріханалық қоймадан түсетін медициналық бұйымдардың сапасына жауапты тұлға дәріханалық ұйымға сапасыз дәрілік заттар түсуін болдырмау және олардың сапасының сақталу, өңдеу және босату үдерістерінде төмендеуін болдырмау мақсатында, алдын алу шараларын жүргізуден, қабылдау бақылауын іске асырудан, дәрілік заттардың сапасын қамтамасыз ету бойынша шараларды жүргізеді. 10.4. Өзінің өндірістік қызметінде дәріханалық ұйымның маманы денсаулық сақтау саласының қолданыстағы нормативті құқықтық актілерін, ішкі еңбек тәртібі ережелерін, санитария және гигиена, еңбекті қорғау, қауіпсіздік техникасы, осы стандарт және қызметтік нұсқаулықтар талаптарын басшылыққа алады. 10.5. Барлық қызметкерлер тиісті дәріханалық практиканың GPP қағидаттары мен ережелерін білуге және орындауға, кейін біліктілікті арттырудан өтеді. 10.6. Өз қызметінің барысында дәріханалық ұйымның қызметкерлері фармацевтикалық этика және деонтология нормаларын сақтайды. 10.7. Барлық қызметкерлер санитарлық-гигиеналық және арнайы киім және аяқ-киімнің жеткілікті мөлшерімен қамтамасыз етіледі, бекітілген заңнамалық тәртіпке сәйкес медициналық тексерістен өтеді.
11.	**Стандартты операциялық рәсімдер**

	11.1. Дәрілік заттардың, медициналық бұйымдардың сапасына, сондай-ақ дәріханалық ұйым қызметінің сапасына бүтіндей әсер ететін барлық жұмыс түріне СОР жасалады. 11.2. СОР мыналарға әзірленуі керек: өнімді алу және жеткізуді тексеру, дәрілік заттар мен медициналық бұйымдарды, дәріханалық жиынтықтағы тауарлардың түр-түрінің қауіпсіз сақталуы, жабдықтарды тазалау (өңдеу) және үй-жайларды жинау (зиянкестермен күресті қоса), қолданылатын өлшеу құралдарының сақтау шарттарының, қолданылуының және құрамының параметрлерін тіркеу, құжаттарды жүргізу және сақтау, сонымен бірге дәрілік препараттарды, тапсырыстарды, қайтаруларды , фармацевтикалық дерекнамаларды, жағымсыз әсерлер мониторингі құжаттарын есепке алу құжаттарын, қызметкерлерді оқытуларды жүргізу. 11.3. СОР сапасына жауапты тұлғаның қол қойған күні және қолы қойылуы керек, дәріханалық ұйымның жетекшісі бекітуі керек.
12.	**Құжаттама**
	12.1. Құжаттаманың түрі және мазмұны санаты мен түріне қарай ұйым басшысы және Қазақстан Республикасының қолданыстағы заңнамасымен регламенттеледі. 12.2. Құжаттардың сақталуы қағаз және/немесе электронды (магнитті) тасымалдағыштарда жүзеге асады. 12.3. Дәріханалық ұйымды құжаттау жүйесі мыналарды қамтамасыз етуі керек: дәріханалық ұйымның орындалатын функциясының толық регламенттелуін; қызметкерлердің тиісті құжаттамаларға қол жеткізе алуы; құжаттарда берілген талаптарды біржақты түсіндіру; дәріханалық ұйымның құжаттамасын дер кезінде қайта қарау. 12.4. Қазақстан Республикасының Кәсіпкерлік Кодексімен бекітілген мерзімдер ішінде тексеру үшін мемлекеттік органдарға қол жеткізе алатындай болуы керек. Құжаттама мемлекеттік органның сұранысы бойынша толық көлемде беріледі. 12.5. Құжаттар СОР жазылған мерзім ішінде сақталуын қамтамасыз ететін жағдайларда сақталуы керек.
13.	**Өзін-өзі инспекциялау**
	13.1. Дәріханалық ұйымда ұдайы осы Қағиданың және Қазақстан Республикасының қолданыстағы заңнамасы талаптарына сәйкестігіне өзін-өзі инспекциялау (ішкі тексерулер) жүргізіліп отыруы керек. 13.2. Өзін-өзі инспекциялау фармацевтикалық қызмет және тиісті дәріханалық практикасы бойынша қолданыстағы заңнама талаптарын орындау бойынша кемшіліктерді анықтау және түзетуші іс-әрекеттер жүргізу ұсыныстарын шығару мақсатында жүргізіледі. 13.3. Өзін-өзі инспекциялау тікелей тексеруші қызмет атқаратын тұлғалардан тәуелсіз, осы дәріханалық ұйымның қызметкерлерінің бірімен немесе тәуелсіз тобымен жүргізіледі. Топтың міндетіне тиісті дәріханалық практика, қолданыстағы заңнама талаптарының орындалуын объективті бағалау мен түзетуші және алдын ала ескертуші әрекеттерді жүзеге асыруына бақылау кіреді. 13.4. Өзін-өзі инспекциялау бойынша бағдарлама мына тармақтарды қамтитын ең аз және біркелкі талаптарды қамтамасыз ететін, СОР түрінде әзірленеді, ол мынадай қызметкер, орын-жайлар, қызметкердің үй-жайын қоса, құрылыстардың ішін және жабдықтар қызметінің, өнімнің, жабдықтардың, құжаттардың санитарлық және гигиеналық талаптарда сақталуының, қауіпсіздік техникасы және еңбекті қорғаудың, алдыңғы өзін-өзі инспекциялау нәтижесі және алдын ала түзету әрекеттерінің мәліметтерін қамтиды. 13.5. Өзін-өзі инспекциялау аяқталғаннан кейін, өзін-өзі инспекциялау кезінде және қажет болған жағдайда жүргізілген өзін-өзі инспекциялау, бағалау және қорытындылау нәтижелері бар есеп және түзетуші әрекеттер ұсыныстары жасалуы керек, мәлімет тексерілетін жұмыс учаскесіне жауапты қызметкердің және дәріханалық ұйымның басшылығына жеткізіледі. 13.6. Кейінгі тексерулерде ұсыныстардың орындалуы және тиімділігі бақыланады.
14.	**Дәріханалық практикада сапаны қамтамасыз ету жүйесі**

14.1. Дәріханалық практикада сапаны қамтамасыз ету жүйесі дайын дәрілік заттар мен медициналық бұйымдар сапасының оларды қолдануға, сақтауын қамтамсыз етуге, дәрілік заттар мен медициналық бұйымдарды босатуға, қызметкерді оқытуға, құжаттарды жүргізу мен сақтауға, өзін өзі инспекциялауды жүргізуге кепілдігіне сәйкес келуі мақсатында жасалатын ұйымдастыру іс-шараларының жиынтығын көрсетеді.
14.2. Сапа жүйесі құжатталады, ал оның тиімділігі бақыланады.
14.3. Дәрілік заттар мен медициналық бұйымдарды бөлшек саудада сатуға арналған сапа жүйесін қамтамасыз ету мыналарға кепілдік беруі керек:
1) дәрілік заттар мен медициналық бұйымдар сапа бойынша нормативтік құжат талаптарына сәйкес келеді;
2) дәрілік заттар мен медициналық бұйымдар дистрибьютор және дәріханалық ұйым арасындағы шартқа сәйкес алынады және жеткізіледі;
3) сатып алу, қабылдау, бақылау, сақтау бойынша тиісті іс-шаралар жүзеге асырылады;
4) басшылықтың, сондай-ақ қызметкерлердің жауапкершілігі мен міндеттері айқын анықталған;
5) дәрілік заттар мен медициналық бұйымдардың жарамдылығының барлық мерзімі бойына оларды сақтауда, таратуда және сатуда сапасын қамтамасыз ету үшін жеткілікті іс-шаралар жүзеге асырылған;
6) дәріханалық практикада сапасын қамтамасыз ету жүйесінің тиімділігі мен жарамдылығын ұдайы бағалау бойынша өзін-өзі инспекциялау және/немесе сапа аудитін жүргізудің әдістемесі бар.
14.4. Сапа жүйесін жүзеге асыру үшін құзырлы қызметкер, тиісті орын-жайлардың, жабдықтардың және техникалық құралдардың жеткілікті мөлшері болады.

Қазақстан Республикасы
Денсаулық сақтау және
әлеуметтік даму Министрінің
27 мамыр 2015 жылғы
№ 392 бұйрығына 6 қосымша

Тиісті фармакологиялық қадағалау практика стандарты (GVP)

Ескерту. 6-қосымшаға өзгеріс енгізілді – ҚР Денсаулық сақтау министрінің 08.05.2019 № ҚР ДСМ-71 (алғашқы ресми жарияланған күнінен кейін күнтізбелік он күн өткен соң қолданысқа енгізіледі) бұйрығымен.

1. Кіріспе

Қазақстан Республикасының Тиісті фармакологиялық қадағалау практикасының стандарты (бұдан ары - Стандарт) тіркелген дәрілік препараттарға фармакологиялық қадағалау жүргізудің, дәрілік препараттардың қауіпсіздігіне мониторинг жүргізу нәтижелерін құжатпен ресімдеу және ұсынудың этикалық және ғылыми стандарты болып табылады.

Бұл Стандарт фармакологиялық қадағалау жөніндегі Қазақстан Республикасының қолданыстағы заңнамаларын осы саладағы халықаралық талаптармен үйлестіру мақсатында жасалған.

Осы стандарттың мақсаты мыналар:

медициналық қолдану жөніндегі нұсқаулық аясында тіркелген дәрілік препараттарды пайдалану нәтижесінде туындаған жағымсыз реакциялардан келетін зияннның алдын алу;

пациенттер мен медициналық қызметкерлерге дәрілік препараттардың қауіпсіздігі туралы уақтылы ақпарат беру арқылы дәрілік препараттарды қауіпсіз және тиімді пайдалануға ықпал ету.

Осы стандарттың талаптарын орындау қауіпсіз және тиімді дәрілік препараттарға қатысты пациенттер мен медициналық қызметкерлердің құқығын қорғауға ықпал етеді.

Осы Стандарт 2010 жылғы 15 желтоқсандағы 2010/84/EU Еуропалық Одақ директивасының талаптарын, "Адамға арналған дәрілік препараттарға қатысты қауымдастық заңдарының жиынтығы туралы" 2001 жылғы 6 қарашадағы ЕО Кеңесінің және Еуропалық парламенттің 726/2004, 1235/2010 адамға арналған дәрілік заттарды фармакологиялық қадағалау жөніндегі қағидаларын ескере отырып, Еуропалық Одақтың тиісті фармакологиялық қадағалау практикасы негізінде дайындалған.

Осы Стандарт дәрілік заттар мен медициналық бұйымдардың айналысы саласындағы уәкілетті органға (бұдан әрі – уәкілетті орган), дәрілік заттардың қауіпсіздігіне мониторинг жүргізу жөніндегі уәкілетті ұйымға (бұдан әрі – уәкілетті ұйым), дәрілік препараттардың тіркеу куәлігін ұстаушыға, меншік нысанына қарамастан, медициналық және фармацевтикалық ұйымдарға, медицина және фармацевтика қызметкерлеріне қолданылады.

Осы Стандарт Қазақстан Республикасында қолданылу тәжірибесін ескере отырып, сондай-ақ 5 жылда 1 реттен сиретпей қажетті өзгерістер мен толықтыруларды енгізе отырып, клиникалық зерттеулер жүргізудің халықаралық нормалары ережелерін өзгерткен жағдайда жүйелі негізде қайта қаралады.

1. Терминдер мен анықтамалар

1.1. маңызды ақпараттың болмауы – дәрілік препараттың немесе дәрілік препарат тағайындалатын емделушілер топтарының белгілі бір қауіпсіздік аспектілері бойынша игерген білімдеріндегі елеулі аралықтар.

1.2. маңызды сәйкестендіру қаупі және маңызды әлеуетті қауіп – дәрілік препараттың пайда-қауіп арақатынасына ықпал етуі немесе қоғамдық денсаулық сақтау үшін зардапты болуы мүмкін сәйкестендірілген қауіп немесе әлеуетті қауіп.

1.3. валидацияланған дабыл – валидацияны орындау және расталған деректерді бағалау процессінде бұрыннан бар құжаттаманың күдікті дәрілік препарат қабылдау мен қолайсыз зардаптар дамуының арасында жаңа әлеуетті себеп-салдарлы байланыстың немесе белгілі өзара байланыстың жаңа аспектісінің бар екенін жорамалдауға жеткілікті екені анықталғанын және, соған сәйкес, дабылды бағалау бойынша әріқарайғы әрекеттер жиынтығының қажеттілігі айқындалғанын білдіретін дабыл.

1.4. кәсіп түрімен байланысты әсер ету– кәсіби сипаттағы да, кәсіби қызметпен байланыссыз да қызметті орындау нәтижесінде адамның дәрілік препарат әсеріне ұшырауы.

1.5. деректер жинаудың аяқталу күні – қауіпсіздік бойынша мерзімді есепке қосу үшін деректер жинаудың аяқталу күні.

1.6. қауіпті азайта түсу қызметі (қауіпті азайту жөніндегі шаралар): Қауіпті азайта түсу шаралары – дәрілік препарат әсеріне байланысты жағымсыз реакцияны болдырмауға немесе пайда болу ықтималдығын азайтуға, немесе оның даму жағдайында жағымсыз реакцияның ауырлық дәрежесін азайтуға бағытталған іс-шаралар кешені.

1.7. аяқталған клиникалық зерттеу (сынақ) – клиникалық сынақ (зерттеу) туралы қорытынды есеп дайындалатын сынақ (зерттеу).

1.8. жабық дабыл – қауіпсіздік бойынша мерзімді есеп құрастырылатын есепті кезеңде бағалануы аяқталған дабыл.

1.9. сәйкестендірілген қауіп – күдік тудыратын дәрілік препаратпен өзара байланысының бар екені талапқа сай дәлелденген фармакотерапияның жағымсыз салдары.

1.10. дәрілік препаратқа жағымсыз реакция туралы жеке хабарлама (жағымсыз реакциялар туралы есеп) – жекелеген емделушіде белгілі бір уақыт кезінде туындайтын дәрілік препаратқа бір немесе бірнеше күдікті жағымсыз реакциялар туралы есеп нысаны мен мазмұны.

1.11. сұраныс бойынша дәрілік препараттың жағымсыз реакциялары туралы жеке хабарламалар алу көздері – дәрілік препарат дербес пайдаланылатын клиникалық зерттеулер (сынақтар), тізілімдер, тіркеуден кейінгі бағдарламалар, емделушілерді қолдау және ауруларға мониторинг жасау, емделушілер немесе емдеуші дәрігерлер сауалнамасы немесе емнің тиімділігі және емделушілердің емге бейімділігі туралы ақпарат жинау бойынша басқа да бағдарламалар қамтылатын деректер жинаудың ұйымдасқан жүйелері.

1.12. фармакологиялық қадағалау жүйесінің сапасы – ықтималдық бағасына сәйкес фармакологиялық қадағалау жүйесінің мақсаттарына сай нәтижелерге алып келетін фармакологиялық қадағалау жүйесінің барлық сипаттамалары.

1.13. клиникалық зерттеу (сынақ) – зерттелетін препараттардың клиникалық және (немесе) фармакологиялық әсерлерін анықтау немесе растау және (немесе) зерттелетін препараттарға жағымсыз реакцияларды анықтау және (немесе) қауіпсіздігіне және/немесе тиімділігіне баға беру мақсатында олардың сіңуін, таралуын, метаболизмін және шығарылуын зерттеу субъектісі ретінде адамның қатысуымен жүргізілетін кез келген зерттеу (сынақ).

1.14. фармакологиялық қадағалау жүйесінің сапасын бақылау және қамтамасыз ету – фармакологиялық қадағалау жүйесінің құрылымдық элементтері мен процесстеріне мониторинг жасау, бағалау, тиімділігін және белгіленген талаптарға сәйкес болуын қамтамасыз ету.

1.15. дәрілік зат – фармакологиялық, иммунологиялық немесе метаболизмдік әсер ету арқылы адам ауруларының алдын алуға, емдеуге немесе физиологиялық функцияларды қалпына келтіруге, түзетуге немесе өзгертуге немесе адамның аурулары мен жағдайларын диагностикалауға арналған зат құрамында болатын немесе заттар біріктірілімі түрінде болатын құрал.

1.16. дәрілік препарат – адам организмімен байланысқа түсетін дәрілік түрдегі дәрілік зат.

1.17. дәрілік препаратты қолдану қатесі – дәрілік препаратты тағайындау, босату, дозалау немесе енгізу (қабылдау) кезінде денсаулық сақтау жүйесінің қызметкері, емделуші немесе тұтынушы жіберетін кез келген көзделмеген қате.

1.18. әзірленген дәрілік препараттың халықаралық мақұлданған күні – әлемнің кез келген елінде интервенциялық клиникалық зерттеу (сынақ) өткізу үшін алғаш мақұлданған (немесе авторизация) күн.

1.19. халықаралық тіркелген күні – әлемнің кез келген елінде құрамында белгілі бір әсер етуші зат бар дәрілік препаратты алғашқы тіркеу (қолдануға мақұлданған) күні.

1.20. Қазақстан Республикасының тиісті фармакологиялық қадағалау практикасы – Қазақстан Республикасының уәкілетті органдары және Қазақстан Республикасының мүдделі тараптары әзірлеген фармакологиялық қадағалауды жолға қоюға арналған нұсқаулық.

1.21. жағымсыз реакция – күдік тудыратын дәрілік (зерттелген) препарат қолданумен байланысты болатын және ең болмаса, өзара байланысты болу мүмкіндігі жорамалданатын организмнің көзделмеген жағымсыз реакциясы.

1.22. жағымсыз құбылыс – дәрілік (зерттелген) препарат тағайындалған емделушінің немесе клиникалық зерттеу (сынаққа) алынған тұлғаның денсаулық жағдайындағы кез келген оны қолданудың себеп-салдарлы байланысына тәуелсіз жайсыз өзгеріс.

1.23. интервенциялық емес зерттеу дәрілік препаратты мемлекеттік тіркеуден кейін жүргізілетін зерттеу болып табылады және өкілетті орган бекіткен медициналық қолдану жөніндегі нұсқаулыққа сәйкес медициналық практика аясында тағайындалады

1.24. болжанбаған жағымсыз реакция – дәрілік препаратты медициналық қолдану жөніндегі ағымдағы нұсқаулықтағы немесе тіркелмеген дәрілік препаратқа арналған зерттеуші кітапшасындағы ақпаратқа сәйкес келмейтін жағымсыз реакция, ауырлық сипаты, дәрежесі немесе нәтижесі.

1.25. дұрыс қолданбау– дәрілік препаратты әдейі және талапқа сай емес мақсатта медициналық қолдану жөніндегі нұсқаулықта мақұлдануына сәйкессіз қолдану.

1.26. дәрілік препаратты шамадан тыс қолдану– жайсыз физиологиялық немесе психологиялық әсерлермен қатар жүретін дәрілік препаратты тұрақты немесе бір рет шамадан тыс тұтыну.

1.27. жаңа сәйкестендірілген дабыл – қауіпсіздігі жөніндегі мерзімді есептің есепті кезеңі ішінде әріқарай бағалау әрекеттерінің көрсетілуімен алғаш рет сәйкестендірілген дабыл.

1.28. фармакологиялық қадағалау жүйесінің мастер-файлы - тіркеу куәлігінің ұстаушысы бір немесе бірнеше рет тіркелген дәрілік препараттарға қатысты қолданатын фармакологиялық қадағалау жүйесінің сипаттамасы.

1.29. ақпараттың болмауы – клиникалық мәні болуы мүмкін емделушілердің белгілі бір топтарында дәрілік препарат қолдану қауіпсіздігіне қатысты немесе ерекшеліктері туралы мәліметтер жетіспеушілігі.

1.30. әзірленген дәрілік препарат қауіпсіздігі туралы есеп – әзірлену үстіндегі дәрілік препараттың қауіпсіздігі жөніндегі мерзімді есептің қалыптамасы мен мазмұны.

1.31. артық дозалану – дәрілік препаратты медициналық қолдану жөніндегі мақұлданған нұсқаулыққа сәйкес ұсынылатын ең жоғары тәуліктік дозадан асып кететін мөлшерде бір қабылдауда немесе бір күн ішінде қолдану. Артық дозаланумен байланысты жинақталу әсері де ескеріледі.

1.32. қауіпсіздігі бойынша мерзімді есеп (бұдан ары - ҚМЕ)– тіркеу куәлігін ұстаушының тіркеуден кейінгі сатыдағы белгілі бір уақыт кезеңдерінде дәрілік препараттың пайда-қауіп арақатынасына баға беру есебінің нысаны және мазмұны.

1.33. қауіптерді басқару жоспары – қауіптерді басқару жүйесінің толық сипаттамасы.

1.34. тіркеуден кейінгі қауіпсіздікті зерттеу (бұдан ары - ТКҚЗ) – дәрілік препараттың қауіпсіздік бейінін растау немесе қауіптерді басқару жөніндегі шаралардың тиімділігін бағалауды растайтын, қауіпсіздік

қатерін сандық бағалау немесе сипаттау, анықтау мақсатында жүргізілген тіркелген дәрілік препаратқа қатысы бар кез келген зерттеу (сынақ).

1.35. әлеуетті қауіп – дәрілік препаратпен өзара байланысының бар екенінен күдіктенуге негіздері бар, бірақ осы өзара байланысы тиісті үлгіде расталмаған фармакотерапияның қолайсыз зардабы.

1.36. тұтынушы – денсаулық сақтау жүйесінің қызметкері болып табылмайтын тұлға, мысалы, емделуші, адвокат, емделушінің досы немесе туысы (ата-анасы) сәбиі).

1.37. "нұсқаулықтан тыс" қолдану – медициналық мақсаттағы дәрілік препаратты мақсатты түрде медициналық қолдану жөніндегі нұсқаулыққа сәйкессіз қолдану.

1.38. қауіпсіздік мәселесі – маңызды сәйкестенірілген қауіп, маңызды әлеуетті қауіп немесе маңызды ақпараттың болмауы.

1.39. ұзаққа созылатын клиникалық зерттеу – емделушілер қамтыла бастаған зерттеу (сынақ), немесе зерттеу (сынақ) уақыттың осы ағымында жүргізіледі, немесе талдау аяқталған, бірақ клиникалық зерттеу (сынақ) туралы қорытынды есеп берілмеген.

1.40. дәрілік препаратты қолдануға байланысты қауіптер – емделушілердің немесе тұрғындардың денсаулығына қатысты дәрілік препарат сапасымен, қауіпсіздігімен немесе тиімділігімен байланысты кез келген қауіп немесе қоршаған ортаға жағымсыз әсер етуге апаратын кез келген қауіп.

1.41. күрделі жағымсыз реакция – өлімге соқтыратын жағымсыз реакция, өмірге қатер төндіреді, емделушіні ауруханаға жатқызуды немесе оны ұзартуды талап етеді, тұрақты немесе айқын еңбекке жарамсыздыққа немесе мүгедектікке, туа біткен аномалияларға немесе даму ақауларына алып келеді, атап көрсетілген жай-күйлерді болдырмау үшін медициналық араласуды талап етеді, сондай-ақ жұқпалы агенттің дәрілік препарат арқылы кез келген күдік тудыратын болжамсыз берілуі

1.42. дабыл – дабыл верификациясына қатысты әріқарайғы әрекеттер үшін жеткілікті болып бағаланатын дәрілік препарат әсері мен жағымсыз құбылыс немесе өзара байланысты жағымсыз құбылыстар жиынтығы арасындағы жаңа әлеуетті себеп-салдарлы байланыс немесе белгілі өзара байланыстың жаңа аспектісінің болуы жорамалданатын бір немесе бірнеше көздерден түсетін ақпарат. Әдетте, дабылдың таралуы үшін жағымсыз құбылыстың күрделілігіне және ақпараттың сапасына қарай бір дара хабарламадан көбірек қажет болады.

1.43. жұмыстың орындалу дабылы – қауіпсіздік бойынша мерзімді есеп берудің есепті кезеңіне дейін анықталған және деректер жинау аяқталатын күні бағалау процессінде болған дабыл.

1.44. фармакологиялық қадағалау жүйесінің сапа жүйесі - ресурстарды, құжаттаманы тиісінше басқару және реттеу нормаларына сәйкестік қамтылатын фармакологиялық қадағалау жүйесінің ұйымдастыру құрылымы, міндеттері, рәсімдері, процесстері және ресурстары.

1.45. қауіптерді басқару жүйесі – осы іс-шаралар мен қызметтің тиімділігін бағалау қамтылатын дәрілік препараттармен байланысты қауіптерді, анықтауға, сипаттауға, болдырмауға немесе жоққа тән азайтуға бағытталған фармакологиялық қадағалауға қатысты әрекеттер мен іс-шаралар кешені.

1.46. фармакологиялық қадағалау жүйесі – дәрілік препараттар қауіпсіздігін бақылауға, дәрілік препараттардың пайда-қауіп арақатынасын бағалаудағы барлық өзгерістерді уақытында анықтауға, пайдасы қаупінен басым болатын дәрілік препараттар қолдануды қамтамасыз ету шараларын әзірлеуге және енгізуге арналған фармакологиялық қадағалау мақсаттары мен міндеттерін орындау үшін тіркеу куәлігінің ұстаушысы және ұлттық уәкілетті органдар ұйымдастырған жүйе.

1.47. қауіп-пайда арақатынасы – дәрілік препараттың оны қолданумен байланысты қауіптерге қатысты оң емдік әсерлерін бағалау (қауіп түсінігі емделушінің немесе тұрғын халықтың денсаулығына қатысты дәрілік препарат сапасымен, қауіпсіздігімен немесе тиімділігімен байланысты кез келген қауіпті қамтиды).

1.48. тіркеу куәлігін ұстаушының дәрілік препарат бойынша негізгі деректер тізбесі – қауіпсіздігі жөніндегі ақпаратпен қатар, қолданылуы, дозалануы жөніндегі нұсқауларға, фармакологиялық қасиеттеріне қатысы бар материал және дәрілік препаратқа қатысты басқа да ақпарат мазмұндалатын тіркеу куәлігінің ұстаушысы әзірлеген құжат.

1.49. Тіркеу куәлігін ұстаушының қауіпсіздігі бойынша негізгі ақпарат – дәрілік препарат қауіпсіздігіне қатысы бар және тіркеу куәлігін ұстаушының дәрілік препарат туралы негізгі деректерінің тізбесінде болатын, тіркеу куәлігінің ұстаушысы әзірлеген және уәкілетті органдар талаптары бойынша ақпаратқа өзгеріс енгізілетін жағдайларды қоспағанда, тіркеу куәлігін ұстаушының өтініші бойынша осы дәрілік препарат нарықта таратылатын уәкілетті органдарға ұсынылатын бүкіл ақпарат.

1.50. өздігінен келіп түскен хабарлама (өздігінен болатын хабарлама) - дербес хабарландыру – денсаулық сақтау саласы қызметкерінің немесе уәкілетті орган тұтынушысының бір немесе бірнеше дәрілік препараттар қабылдаған емделушідегі бір немесе бірнеше жағымсыз реакциялар сипаттамасы баяндалатын және клиникалық зерттеу жүргізу барысында немесе деректер жинауды ұйымдастырудың кез келген басқаша әдісімен алынбаған деректерді тіркеу куәлігінің ұстаушысына немесе басқа уәкілетті ұйымға (мысалы, Дүниежүзілік денсаулық сақтау ұйымы, аймақтық фармакологиялық қадағалау орталықтары, токсикологиялық орталық) ерікті түрде беруі.

1.51. дәрілік препарат қауіпсіздігі бойынша анықтамалық ақпарат– тіркеу куәлігінің ұстаушысының қауіпсіздік туралы негізгі ақпаратына қосылатын ақпарат (ҚАА).

1.52. медициналық қолдану көрсетілімдерінің елеулі өзгерістері– нысанаға алынған жаңа қауым бастапқыда дәрілік препаратты қолдануға рұқсат етілген қауымнан елеулі ерекшеленетін дәрілік препараттың рұқсат етілген қолдану көрсетілімдерін өзгерту қамтылатын қолдану көрсетілімдерінің өзгертілуі; жаңа нозологиялық қолдану көрсетілімдеріне жаңа жас тобының қосылуы (мысалы, педиатриялық көрсетілімдер), көрсетілімнің ауырлық дәрежесінің аса ауыр ахуалдан ауырлығы азына қарай өзгеруі; емнің екінші желісінен бірінші желісіне ауысу немесе дәрілік препараттың пайда-қауіп арақатынасына елеулі ықпал ететін өзге де өзгерістер.

1.53. сапа деңгейіне қойылатын талаптар – белгілі бір ықтималдықпен талап деңгейіндегі нәтижелерге немесе мақсаттарға жеткізетін сапа жүйесінің сипаттамалары.

1.54. денсаулық сақтау саласындағы уәкілетті орган (бұдан әрі – уәкілетті орган) – азаматтардың дансаулығын сақтау, медициналық және фармацевтикалық ғылым, медициналық және фармацевтикалық білім беру, дәрілік заттар мен медициналық бұйымдардың айналысы, медициналық қызметтер көрсету сапасын бақылау саласындағы басшылықты жүзеге асыратын мемлекеттік орган;

1.55. уәкілетті ұйым – дәрілік препараттардың қауіпсіздігіне мониторинг жүргізуді жүзеге асыратын дәрілік заттар мен медициналық бұйымдардың айналысы саласындағы мемлекеттік орган өкілеттік берген ұйым;

1.56. дәрілік заттарды фармакологиялық қадағалау – тіркелген дәрілік заттардың қауіпсіздігі туралы бағалау және талдауды бақылайтын жүйе;

1.57. мақсатты популяция (емдеу) (мақсатты популяцияны емдеу) - медициналық қолдану жөніндегі нұсқаулықтың қолданыстағы редакциясында қолдануға мақұлданған көрсетілімдеріне және қарсы көрсетілімдеріне сәйкес дәрілік препарат тағайындалатын емделушілер.

2. Сапа жүйесіне қойылатын талаптар

2.1. Сапа жүйесі

2.1.1 Сапа жүйесі фармакологиялық қадағалау жүйесінің ажырамас бөлігі болып табылады. Сапа жүйесі фармакологиялық қадағалау жүйесінің ұйымдастыру құрылымын, жауапкершілік саласын, рәсімдерін, процесстері мен ресурстарын қамтиды. Сапа жүйесінде ресурстарды тиісінше басқару, нормативтік талаптарға (реттеу нормаларына) сәйкестікті бақылау және құжаттаманы басқару қамтылады.

2.1.2 Сапа жүйесінде мыналар қарастырылады:

1) жүйенің құрылымын қалыптастыру мен ықпалдасқан және келісілген процесстерді жоспарлау (сапаны жоспарлау);

2) сапа жүйесінің мақсаттары мен міндеттерін орындау (сапаны бақылау);

3) сапа жүйесінің құрылымдары мен процесстерінің жұмыс тиімділігін бақылау және бағалау (сапаны қамтамасыз ету);

4) сапа жүйесінің құрылымдары мен процесстерін түзету және жақсарту (сапаны жақсарту).

2.1.3. Фармакологиялық қадағалау жүйесіндегі сапа жүйесінің жалпы мақсаттары мыналар:

1) фармакологиялық қадағалау бойынша нормативтік талаптар (реттеу нормалары) мен міндеттерді орындау;

2) тіркелген дәрілік препараттарды қолданудың жағымсыз зардаптарына жол бермеу;

3) пайдасы қаупінен басым болатын дәрілік препараттар қолданылуын қамтамасыз ету;

4) емделушінің денсаулығын және қоғам саулығын қорғауға атсалысу.

2.2. Тиісті фармакологиялық қадағалау практикасының қағидаттары

2.2.1. Сапаның 2.1.3. тармағында мазмұндалған жалпы мақсаттарын орындау жүйелері мен процесстерін әзірлеу, сондай-ақ барлық мақсаттар мен міндеттерді орындау кезінде мына қағидаттарды ұстану керек:

1) емделушілердің, медициналық қызметкерлердің және жалпы қоғамның дәрілік препараттар қауіпсіздігіне қатысты талаптарының қанағаттандырылуын қамтамасыз ету;

2) сапа жүйесін енгізу және қызметкерлерді ынталандыруға қатысты тиімді басшылықты қамтамасыз ету;

3) фармакологиялық қадағалау жүйесіне оған жүктелген міндеттер деңгейінде ұйымның (кәсіпорынның) барлық қызметкерлерін тарту;

4) ұйымның барлық қызметкерлерін фармакологиялық қадағалау жүйесінің сапасын арттыратын тұрақты процесске тарту;

5) ресурстық базаны және фармакологиялық қадағалау жүйесінің алға қойған міндеттерін құрылымдар мен процесстер нысанында фармакологиялық қадағалау бойынша үздіксіз жұмыс істеу, қауіптің белсенді , тиісті деңгейін қамтамасыз етілетін сипатта ұйымдастыру;

6) пайда-қауіп арақатынасы бойынша барлық қолда бар дәлелді деректер және осы арақатынасқа және дәрілік препаратты қолдануға ықпалын тигізетін барлық деректер ескеріліп, бағаланады, әріқарай шешімдер қабылдауға қарастырылады және бағаланады;

7) қолданымдағы заңнама шарттарына сәйкес әзірлеушілер, тіркеу куәлігін ұстаушылар, уәкілетті органдар, денсаулық сақтау мекемелері, емделушілер, медицина қызметкерлері, ғылыми ұйымдар және басқа да мүдделі тараптар арасындағы тиімді ынтымақтастықты дамытуға ықпал ету.

2.3. Сапа жүйесіне жауаптылар

2.3.1. Фармакологиялық қадағалау жүйесінің сапа жүйесіне қойылатын талаптарға сәйкес жұмыс істеуін қамтамасыз ету сапа жүйесін ұйымдастыру жұмысын орындайтын барлық мамандар жүзеге асырады. Сапа жүйесін енгізу мен тиісті деңгейде ұстап тұруды жүйелі жолға қою қамтамасыз етіледі. Ұйым тиісті деңгейдегі фармакологиялық қадағалауға қатысты қажетті жұмыстар көлемін орындау үшін сәйкесті кәсіби даярлығы бар құзіретті және оқып-үйретілген мамандардың жеткілікті санын қамтамасыз етеді.

2.3.2. Ұйым (кәсіпорын) басшылары мыналарға жауап береді:

1) осы талаптарға сәйкес сапа жүйесінің құжатталуын қамтамасыз ету;

2) фармакологиялық қадағалау жүйесі мен фармакологиялық қадағалау сапасы жүйесінің барлық өзгерістерін тиісінше бақылау мен құжаттауды қамтамасыз ету;

3) оқыту мүмкіндіктерін қамтамасыз ету;

4) қажетті ресурстармен қамтамасыз ету (соның ішінде қажетті орынжайлармен, құрал-жабдықпен және т.б.);

5) ықпалдасқан сапа жүйесін қоса, оның тиімділігін растаумен фармакологиялық қадағалау жүйесінің жұмысын ұдайы бағалап отыру. Қажет болса, қажетті түзету және сақтандыру іс-шаралары жүзеге асырылады;

6) әзірленген/шығарылған дәрілік препараттардың қауіпсіздік бейінінде өзгерістер анықталған жағдайда тиісті шаралардың тиімді атқару механизмінің болуын қамтамасыз ету;

7) фармакологиялық қадағалау жүйесінің сапасына қойылатын талаптар қадағаланбаған жағдайда, қажет болса, түзету және сақтандыру шараларының уақытында анықталуын және қабылдануын қамтамасыз ету ;

8) жүйенің жүйелі аудиттерін өткізуді қамтамасыз ету.

2.4. Қызметкерлерді оқыту

2.4.1. Фармакологиялық қадағалау бойынша процесстерді орындау мен алынатын нәтижелердің қажетті сапасын қамтамасыз ету мүмкіндігі құзіретті, мамандандырылған және оқып-үйретілген қызметкерлер санының жеткілікті болуымен тікелей байланысты.

2.4.2. Ұйым (кәсіпорын) фармакологиялық қадағалау мамандарын оқыту жоспарын әзірлейді және орындайды. Оқу орындалатын функциялармен және алға қойылған міндеттермен сәйкес бүкіл жұмыс кезеңі бойына кіріспе оқыту мен сатылы оқытуды қамтиды. Тиісті кәсіби дағдыларды арттыруға, ғылыми жетістіктерді және орындалатын рәсімдерді практикаға енгізуге, барлық мамандардың біліктілігіне, кәсіби дағдыларына, фармакологиялық қадағалау бойынша атқарылатын рәсімдерді білуге және түсінуге қойылатын талаптарға сәйкестігін қамтамасыз етуге бағытталған оқытуды жоспарлау керек. Барлық мамандар дәрілік препараттардың қауіпсіздік бейініндегі өзгерістерді анықтау кезінде қарастырылған рәсімдерді орындауға үйрету қамтамасыз етіледі.

2.4.3. Ұйымда (кәсіпорында) жолға қойылған оқытуды өткізу процесстерінде фармакологиялық қадағалауға қатысты функцияларды талап деңгейінде түсіну мен орындауға қол жеткізу тұрғысынан оқыту нәтижелерінің қамтамасыз етілуі қарастырылады.

2.4.4. Ұйымда (кәсіпорында) қызметі фармакологиялық қадағалау жүйесінің көрсеткіштеріне және фармакологиялық қадағалау функцияларын орындауға ықпалын тигізетін басқа бөлімшелердің мамандарын фармакологиялық қадағалаудың белгілі бір аспектілеріне сәйкесті оқытудан өткізу қамтамасыз етіледі. Атап көрсетілген қызметте клиникалық зерттеу/сынақ өткізу, шағымдармен жұмыс істеу, медициналық ақпарат дайындау, сату және маркетинг, тіркеу құжаттарын даярлау, құқықтық мәселелер және аудит қамтылады, бірақ бұл түрлермен шектелмейді.

2.5. Фармакологиялық қадағалау құралдары мен жабдықтары

2.5.1. Фармакологиялық қадағалау процесстерін жүзеге асыру мен алынған нәтижелердің қажетті сапа деңгейіне жеткізу жүйені осы процесстерде пайдаланылатын қажетті дәрілермен және құрал-жабдықпен қамтамасыз етуге де байланысты.

2.5.2. Дәрілер мен жабдықтар сипатта орналастырылуы, құрылымдалуы бейімделуі және қызметпен қамтылуы фармакологиялық қадағалаудағы сапа жүйесіне сәйкес қойылған мақсатқа сәйкестігі қамтамасыз етіледі. Фармакологиялық қадағалауды жүзеге асыру үшін маңызды дәрілер, құрал-жабдық және олардың функционалдық қасиеттерінің көзделген мақсатқа сәйкестігін растау үшін тексерілуге, мамандандырылуға және/немесе валидацияға жатады. Тексеру, мамандандыру немесе валидация ауқымын айқындауға құжатталған қауіп бағасын пайдалану керек. Бұл қауіптерді басқару әдісі емделушілердің қауіпсіздігіне және деректер сапасына, сонымен қатар сәйкесті дәрілер мен құрал-жабдықтың күрделілігі сияқты факторлардың ескерілуімен дәрілер мен құрал-жабдықтың бүкіл пайдаланылу мерзімі бойына қолданылуы керек.

2.6. Тіркеу куәлігін ұстаушылардың нормативтік талаптарға сәйкестікті қамтамасыз етуі

2.6.1. Тіркеу куәлігін ұстаушының нормативтік талаптарға (реттеу нормаларына) сәйкестігін қамтамасыз ету мақсатында мына мақсаттағы сапа жүйесін қамтамасыз ететін арнаулы процесстер орындалады:

1) фармакологиялық қадағалау деректеріне тұрақты мониторинг жасау, олардың қажеттілігін айқындау кезіндегі қауіптерді азайта түсу шараларын әзірлеу және енгізу, қауіпсіздік деректерін олардың алыну көзіне (емделушілер, медициналық және фармацевтикалық қызметкерлер тарапынан, медициналық әдебиетте жарияланған, тіркеуден кейінгі зерттеулер барысында анықталған) қарамастан тиісінше бағалау;

2) дәрілік препараттың қауіпсіздік бейініне қатысты барлық ақпаратқа ғылыми баға беру, соның ішінде медициналық қолдану жөніндегі бекітілген нұсқаулыққа сәйкессіз қолдану кезінде дамитын жағымсыз реакциялар туралы ақпарат қамтылады;

3) жағымсыз реакциялары және қауіпсіздігіне қатысты басқа да ақпаратты уәкілетті ұйымға ұсыну тұрғысынан заңнама талаптарын орындау. Осы функцияны талапқа сай орындау және берілген ақпарат сапасын, түгелдігін және толықтығын, дабылдардың тиісінше валидациялануын қамтамасыз ету, сондай-ақ хабарламаларды көшіріп қайталауды болдырмау мақсатында сәйкесті стандартты операциялық рәсімдер әзірленіп, енгізіледі;

4) дәрілік препараттардың қауіпсіздік бейініндегі өзгерістер және жаңа қауіптер, фармакологиялық қадағалау жүйесінің мастер-файлы, қауіптерді басқару жүйелері, қауіпті азайта түсу шаралары, ҚМЕ, түзету және сақтандыру шаралары, қауіпсіздігі туралы тіркеуден кейінгі зерттеулер жөнінде хабарландыруды қамтитын уәкілетті органмен, уәкілетті ұйыммен тиімді өзара байланысты қамтамасыз ету;

5) дәрілік препараттар жөніндегі ақпараттың (медициналық қолдану жөніндегі нұсқаулықтың, қосымша парақтың) қазіргі замандық ғылыми білімдер деңгейіне сәйкестігін қамтамасыз ету;

6) медицина қызметкерлері мен емделушілерді қауіпсіздік жөніндегі тиісті ақпаратпен қамтамасыз ету.

2.7. Уәкілетті органның, уәкілетті ұйымның нормативтік талаптарға сәйкестікті қамтамасыз етуі

2.7.1. Уәкілетті орган, уәкілетті ұйым мыналарды жүзеге асыру мақсатында процесстер сапасын қамтамасыз ету жүйесін қамтамасыз етеді:

1) ұсынылған фармакологиялық қадағалау деректерінің сапасын бағалау;

2) қолданымдағы заңнама талаптарына сәйкес фармакологиялық қадағалау деректерін бағалау және өңдеу;

3) фармакологиялық қадағалау қызметін орындауда кепілдік берілген тәуелсіздік;

4) емделушілерді, медицина қызметкерлерін, тіркеу куәлігінің ұстаушыларын және жалпы қоғамды тиісінше ақпаратандыру;

5) тіркеуге дейінгі инспекциялау қамтылатын инспекциялар өткізу.

2.7.2. Фармакологиялық қадағалау қызметін атқарудағы тәуелсіздік емделуші денсаулығы мен қоғам саулығының мүдделерінде ғана барлық уәкілетті шешімдерді қабылдаумен айқындалады.

2.8. Құжаттаманы басқару

2.8.1. Құжаттаманы басқару жүйесі сапа жүйесінің бөлігі болып табылады, фармакологиялық қадағалау жүйесінің барлық құжаттарына таратылады және деректерді іздестіру мүмкіндігін және орындалған рәсімдердің қадағалануын қамтиды, онда қабылданған шешімдер мен баға беру уақытына қатысты жаңа деректерді бағалау рәсімдері қамтылады.

2.8.2. Құжаттаманы басқару жүйесінде қамтамасыз етіледі:

1) толықтығын, нақтылығын және түгелдігін қоса, фармакологиялық қадағалау деректерінің сапасы;

2) деректердің тиімді ішкі және сыртқы берілуі;

3) фармакологиялық қадағалау жүйелеріне қатысты құжаттарды сақтау және қолданылатын сақтау мерзімдеріне сай дәрілік препараттардың әрқайсысы бойынша фармакологиялық қадағалауды жүзеге асыру.

2.8.3. Тіркеу куәлігін ұстаушы деректерді репорттау, түсіндіру және верификациялау рәсімдерін орындау мақсатында фармакологиялық қадағалау бойынша тиісті құжаттауды, барлық ақпараттың айналымда болуы мен сақталуын қамтамасыз етеді. Тіркеу куәлігінің ұстаушысы жағымсыз реакциялар жөніндегі хабарламаларды қадағалау және сатылы бағалау жүйесінің қызмет етуін қамтамасыз етеді.

2.8.4. Құжаттаманы басқару жүйесіне қолданымдағы заңнама талаптарына сәйкес емделушілердің дербес деректерін қорғау талаптарын орындау мақсатында деректердің қауіпсіздігі мен құпиялылығына қатысты шаралар кешені кіреді. Атап көрсетілген шараларда тек уәкілетті тұлғалардың құжаттамасы мен базаларына кіруді қатаң шектеуі кіреді.

2.8.5. Құжаттаманы басқару жүйесіне фармакологиялық қадағалау жөніндегі ақпаратты жоғалтып және бұлдіріп алудан қорғауды қамтамасыз ету процесстері кіреді.

2.9. Сапа жүйесінің құжаттамасы

2.9.1. Сапа жүйесінің барлық элементтері, талаптары мен ережелері сапа жоспары, сапа жөніндегі басшылық және сапа бойынша есептер сияқты жазбаша нұсқаулар мен рәсімдер түрінде тиісті үлгіде құжатталады және жүйеленеді.

2.9.2. Сапа жоспары сапа жүйесінің негізгі мақсаттарын және алға қойылған мақсаттарға жетуге бағытталған процесстерді белгілейді. Сапаға қатысты рәсімдер процесстерді орындаудың белгіленген тәртібінің сипаттамасы болып табылады және стандартты операциялық рәсімдер түріне және жұмыс нұсқаулықтары немесе нұсқауларының басқа түрлеріне ие. Сапа жөніндегі басшылық сапа жүйесінің таралатын аумағын, сапа жүйесінің процесстерін және олардың өзара байланысын айқындайды. Сапа бойынша есептерде жүйе жұмысының алынған нәтижелері немесе орындалған қызметті растау қамтылады.

2.9.3. Сапа жүйесі мына құжаттарда сипатталады:

1) ұйымдастыру құрылымы және қызметкерлердің міндеттері жөніндегі құжаттама;

2) оқыту жоспары және оқыту өткізілгені туралы есептер;

3) басқару процесстерінің сәйкестігі жөніндегі нұсқаулықтар;

4) процесс үздіксіздігін қамтамасыз етуді қоса, қатер шегіндегі фармакологиялық қадағалау процесстері туралы нұсқаулықтар;

5) фармакологиялық қадағалау функцияларының тиісінше орындалуына тұрақты мониторинг жасауға пайдаланылатын процесстерді орындау индикаторлары;

6) алынған деректер мен нәтижелерді қоса, сапа жүйесінің аудиті және сатылы аудиті бойынша есептер.

Сапа жүйесі бойынша құжаттамада мыналар қамтылады:

1) сапа жүйесінің қызмет атқару тиімділігіне, атап айтқанда, оның сапа жүйесінің міндеттерін орындау қабілетіне мониторинг жасау әдістері;

2) барлық қарастырылған сатылар мен әрекеттердің орындалғаны расталатын фармакологиялық қадағалау рәсімдерін орындау нәтижелері бойынша есептер;

3) тиісті талаптардың, хаттамалар мен рәсімдердің барлық сатыларының орындалғаны расталатын, функционалдық қасиеттерін тексеру, мамандандыру мен валидациялау қызметін қоса, дәрілер мен құрал-жабдыққа қатысты құжаттар мен есептер;

4) белгіленген сапа жүйесінен ауытқулардың бақыланғанын, сақтандыру және түзету шараларының қабылданғанын, қабылданған шаралар тиімділігінің бағаланғанын растайтын есептер.

2.10. Тіркеу куәлігін ұстаушының сапа жүйесіне қатысты қосымша құжаттама

Сапа жүйесі бойынша қажетті құжаттамаға қосымша ретінде тіркеу куәлігінің ұстаушысы басқарушы және бақылаушы қызметкерлердің өзара иерархиялық байланысын, сондай-ақ қызметкерлердің міндеттері мен функцияларын, қауіптерді басқару жүйесін белгілейтін ұйымдастыру құрылымын құжаттайды.

2.11. Уәкілетті органдардың сапа жүйесінің қосымша құжаттамасы

Сапа жүйесі бойынша қажетті құжаттамаға қосымша ретінде, уәкілетті орган ұйымдастыру құрылымын, қызметкерлердің бәріне міндеттер мен жауапкершіліктің бөліп берілуін құжаттайды, сондай-ақ уәкілетті органдар, тіркеу куәлігінің ұстаушысы мен дәрілік препараттармен байланысты қауіптер жөнінде ақпарат беретін тұлғалардың арасындағы өзара әрекеттестікті қамтамасыз ететін байланыстырушы тұлғаларды белгілейді.

2.12. Фармакологиялық қадағалаудағы қатер шегіндегі процестер

2.12.1. Қатер шегіндегі фармакологиялық қадағалау процестерәнде қамтылады:

1) тіркелген дәрілік препараттардың қауіпсіздік бейініне және пайда-қауіп арақатынасына үздіксіз мониторинг жасау;

2) қауіпті азайта түсу шараларының тиімділігін бағалаумен қауіптерді басқару жүйесін енгізу, жолға қою және бағалау;

3) жағымсыз реакциялар туралы жеке хабарламалармен жұмыс істеу рәсімдері: жинау, өңдеу, басқару, сапасын бақылау, жетіспейтін деректерді алу, нөмірдің берілуі, жіктеу, қайталанған хабарламаларды анықтау, бағалау және уақытында ұсыну;

4) дабылдарды анықтау, зерттеу және бағалау;

5) қауіпсіздік бойынша мерзімді есептерді әзірлеу, даярлау (деректерді бағалау мен сапаны бақылауды қоса), ұсыну және бағалау;

6) уәкілетті органдарға дұрыс және толық ақпарат берілуін қоса, уәкілетті органдардың шақыртулары кезіндегі міндеттерді орындау және уәкілетті органдардың сұрауларына жауаптар ұсыну;

7) фармакологиялық қадағалау мен дәрілік препараттар сапасын бақылау жүйесінің арасындағы өзара әрекеттестікті қамтамасыз ету;

8) тіркелген дәрілік препараттардың пайда-қауіп арақатынасын бағалаудағы барлық өзгерістер жөнінде уәкілетті органдарды хабарландыру;

9) дәрілік препараттардың тиімді қолданылуын және қауіпсіздігін қамтамасыз ету мақсатында пайда-қауіп арақатынасын бағалаудағы барлық өзгерістер жөнінде медициналық және фармацевтикалық қызметкерлерді хабарландыру;

10) уәкілетті органдардың бағалауы мен ұсынуы бойынша жасалған қорытындылары қамтылатын ғылыми медициналық білімдердің қазіргі заманғы деңгейіне сәйкес, медициналық қолдану жөніндегі нұсқаулықты қоса, дәрілік препаратқа қатысты ақпараттың сақталуын қамтамасыз ету;

11) қауіпсіздік бейінін қайта қарау себебінен тіркеу статусы өзгерген жағдайда барлық қажетті әрекеттерді орындау.

2.12.2. Процесс үздіксіздігін қамтамасыз ету жоспарында қамтылады:

1) жалпы ұйымның қызметкерлеріне немесе, атап айтқанда, фармакологиялық қадағалау құрылымдары мен процестеріне елеулі ықпалын тигізетін оқиғаларды айқындау;

2) ұйымның (кәсіпорынның) ішінде, фармакологиялық қызмет бойынша функциялардың орындалуын бөлісетін басқа ұйымдармен, басқа әзірлеушілермен (тіркеу куәліктерін ұстаушылармен) және уәкілетті органдармен шұғыл ақпарат алмасу қажеттілігі жағдайына арналған резерв жүйелері.

2.13. Фармакологиялық қадағалау жүйесінің және оның сапа жүйесінің қызмет атқаруын және тиімділігін бақылау

2.13.1. Фармакологиялық қадағалау жүйесінің қызметі мен тиімділігін бақылау әдістеріне мыналар кіреді :

1) жүйені басқаруға жауапты тұлғалар жасайтын жүйеге шолу және талдау;

2) аудиттер;

3) талаптарға сәйкестігін бақылау;

4) инспекциялар;

5) дәрілік препараттардың қауіпсіз және тиімді қолданылуын қамтамасыз ету және қаупін азайта түсуге қатысты қабылданған шаралар тиімділігін бағалау.

2.13.2. Ұйымдарда мониторинг жасау мақсатында сапа талаптары тұрғысынан фармакологиялық қадағалау жүйесінің қызмет атқару тиімділігіне баға беретін индикаторлар ертерек анықталады.

2.13.3. Қауіп бағасына негізделген сапа жүйесінің аудиті сапаға қойылған талаптарға және тиімділік анықтамасына сәйкестікті растау мақсатында белгілі бір уақыт аралықтары арқылы ұдайы орындалады. Сапа жүйесінің аудиті ықпалдасқан сапа жүйесі бар фармакологиялық қадағалау жүйесінің аудитін қамтиды. Аудитті функциялар мен аудитке жатпайтын рәсімдерді орындауға тартылмаған мамандар орындайды. Сапа жүйесінің әр аудитінің және сатылы аудитінің нәтижелері бойынша тиісінше аудиттелетін процесстерді ұйымдастыруға жауапты тұлғалардың бағалауына жататын есептер құрастырылады. Қажет болған жағдайда, аудит нәтижелері бойынша түзету және сақтандыру шаралары қарастырылады.

2.13.4. Уәкілетті органдар тіркеу куәлігін ұстаушының заңнамамен белгіленген фармакологиялық қадағалау функциялары мен міндеттерін орындау мониторингін қамтамасыз етеді. Мониторингті қамтамасыз ету шараларының қатарына уәкілетті органдар тарапынан тіркеу куәліктерін ұстаушыларға инспекция жүргізу кіреді.

2.14. Фармакологиялық қадағалау жөніндегі уәкілетті тұлға

2.14.1. Тіркеу куәлігінің ұстаушысы қажетті біліктілігі бар Қазақстан Республикасындағы фармакологиялық қадағалау жөніндегі уәкілетті тұлғаның (ФӨТ) тұрақты құзырында тағайындалады. Тіркеу куәлігінің ұстаушысы ФӨТ тегі мен байланыс ақпаратын Қазақстан Республикасының уәкілетті ұйымына хабарлайды. Осы ақпарат өзгерсе, тіркеу куәлігінің ұстаушысы нормативтік талаптармен белгіленген мерзімде Қазақстан Республикасының уәкілетті органын хабарландырады.

2.14.2. Әрбір фармакологиялық қадағалау жүйесінде бір ғана ФӨТ болуы қамтамасыз етіледі. Фармакологиялық қадағалау жүйелерінің жалпы немесе жекелеген жүйелерінде тіркеу куәліктерінің ұстаушылары бір ФӨТ немесе ФӨТ өз міндеттерін түгел орындай алатын жағдайда біреуден көп фармакологиялық қадағалау жүйесінің функциясын орындауға қабілетті тұлғаның қызметтерін пайдалана алады. ФӨТ-ке қосымша ретінде уәкілетті ұйым Қазақстан Республикасының аумағында болып табылатын есеп беруші ФӨТ фармакологиялық қадағалау бойынша байланысушы тұлғаны тағайындау туралы сұраным жолдау құзыреті бар. Қазақстан Республикасының аумағында болып табылатын байлынысушы тұлға да ФӨТ ретінде де әрекет ете алады.

2.14.3. ФӨТ міндеттері лауазымдық нұсқаулықта белгіленеді.

2.14.4. Тіркеу куәлігінің ұстаушысы ФӨТ-ке фармакологиялық қадағалау және сапа жүйесі бойынша қызметті басқаруға жеткілікті уәкілеттік ұсынады. Тіркеу куәлігінің ұстаушысы ФӨТ-ке фармакологиялық қадағалау жүйесінің мастер-файлына кіруге, сонымен қатар ол жөніндегі уәкілеттікке рұқсат беріп, мастер-файлдағы кез келген өзгерістер жөнінде ақпарат алуды қамтамасыз етеді. Фармакологиялық қадағалау жүйесі және фармакологиялық қадағалау жүйесінің мастер-файлы бойынша уәкілеттіктер ФӨТ-ке жүйеге, қауіптерді басқару жоспарларына өзгеріс енгізуге, сондай-ақ қауіпсіздік бейінінің өзгерістеріне қатысты төтенше жағдайларға жауап ретіндегі реттеуші әрекеттерді дайындауға мүмкіндік береді.

2.14.5. Тіркеу куәлігінің ұстаушысы ФӨТ-ке оған жүктелген міндеттерді орындауға мүмкіндік беретін барлық жүйелер мен процесстердің болуын қамтамасыз етеді. Осы мақсатта тіркеу куәлігінің ұстаушысы сол арқылы ФӨТ қажетті ақпаратты түгел алатын және оған қажет болуы мүмкін барлық деректерге рұқсаты бар механизмдер әзірленеді, мысалы:

1) қауіпсіздік бейініндегі өзгерістерге қатысты төтенше оқиғалар және фармакологиялық қадағалау жүйесі таратылатын дәрілік препараттардың пайда/қауіп арақатынасын бағалауға қатысты бүкіл басқа ақпарат;

2) ұзаққа созылатын және аяқталатын клиникалық зерттеулер/сынақтар және тіркеу куәлігінің ұстаушысы білетін және дәрілік препараттар қауіпсіздігіне қатысы бар басқа да зерттеулер/сынақтар;

3) тіркеу куәлігін ұстаушының дереккөздерінен басқа, өзге де көздерден алынған ақпарат, мысалы, тіркеу куәлігін ұстаушының шартты келісімі бар дереккөздері;

4) ұйым шегіндегі талаптардың қадағалануын және келісімділікті қамтамасыз ету мақсатында тіркеу куәлігінің ұстаушысы әр деңгейде әзірлейтін фармакологиялық қадағалау рәсімдері.

2.14.6. ФӨТ басшы қызметкерлерден сапа жүйесінің тұрақты шолу нәтижелері және фармакологиялық қадағалау жүйесінің аудиттеріне белгіленген талаптарға сәйкес деректері қабылданған шаралар жөнінде ақпарат алады. ФӨТ-тің қажет болған жағдайда аудит жөнінде бастама көтеру өкілеті бар. Басшы қызметкерлер ФӨТ тиісті түзету шараларының қабылданғанына көз жеткізе алатындай, әр аудиттен кейін ФӨТ-ке түзету және сақтандыру шаралары жоспарының көшірмесін ұсынады.

2.14.7. Тіркеу куәлігінің ұстаушысы ФӨТ-тің өзіне қарасты жағымсыз реакциялардың деректер базасынан ақпарат алу мүмкіндігін қамтамасыз етеді.

2.15. Қазақстан Республикасындағы фармакологиялық қадағалауға уәкілетті тұлғаны мамандандыру

2.15.1 ФӨТ фармакологиялық қадағалау қызметін атқаруға қатысты сәйкесті теориялық және практикалық білімдерге ие болады. ФӨТ фармакологиялық қадағалау, сондай-ақ сараптама жүргізу жүйелерін басқару білігі бар және медицина, фармацевтикалық ғылымдар, сондай-ақ эпидемиология және биостатистика сияқты салаларда сараптама жүргізуге рұқсат алған.

2.15.2. Тіркеу куәлігінің ұстаушысы ФӨТ уәкілетті тұлға лауазымын иеленер алдында өзінің фармакологиялық қадағалау жүйесінің саласында ФӨТ оқуын өткізеді. Оқыту және оның нәтижелері тиісті үлгіде құжатталады.

2.16. Қазақстан Республикасында фармакологиялық қадағалау бойынша өкілеті бар маманданған тұлғаның функциялары

2.16.1. Қазақстан Республикасында фармакологиялық қадағалау бойынша өкілеті бар маманданған тұлға жеке тұлға болып табылады.

2.16.2. Тіркеу куәлігінің ұстаушысы тағайындаған ФӨТ тиісті біліктілікке ие болып, тіркеу куәліктерін ұстаушының тұрақты құзырында болады. ФӨТ лауазымына Қазақстан Республикасында тұратын және жұмыс істейтін тұлға тағайындалады. ФӨТ тіркеу куәліктерінің ұстаушысы фармакологиялық қадағалау жүйесін қалыптастыруға және қызметін атқаруға жауап береді, демек, фармакологиялық қадағалау қызметін және фармакологиялық қадағалау жүйесінің сапа жүйесін жүзеге асыру, заңнамама талаптарына атсалысу, қадағалау және қадағалау деңгейін арттыруға ықпал етуге жеткілікті уәкілеттіктері бар. Сондықтан, заңнама талаптарын қамтамасыз ету және қадағалау деңгейін арттыру үшін ФӨТ фармакологиялық қадағалау жүйесінің мастер-файлына қатысты уәкілеттіктер мен жауапкершілікке ие болады.

2.16.3. Тіркеу куәліктерін ұстаушының фармакологиялық қадағалау жүйесі таратылатын дәрілік препараттарға қатысты ФӨТ мынадай міндеттер иеленеді:

1) дәрілік препараттардың қауіпсіздік бейіндеріне және қауіпсіздік бейіндерін өзгертетін төтенше жағдайларға шолу жасау;

2) тіркеу куәліктерін беру кезінде белгіленген шарттар мен міндеттер және дәрілік препараттардың қауіпсіздігіне немесе қауіпсіз қолданылуына қатысы бар басқа да міндеттемелер туралы толық ақпаратты меңгеру;

3) қауіптерді азайта түсу шаралары туралы толық ақпаратты игеру;

4) тіркеуден кейінгі қауіпсіздік зерттеулерінің хаттамаларын зерттеуге және бекітуге қатысу;

5) осындай зерттеулердің нәтижелерін қоса, уәкілетті орган өткізілуін тағайындаған тіркеуден кейінгі қауіпсіздік зерттеулері туралы толық ақпаратты меңгеру;

6) қауіптерді басқару жоспарларын толықтыру;

7) фармакологиялық қадағалау функцияларының орындалуын қамтамасыз ету және заңнама талаптарына және тиісті фармакологиялық практикасына сәйкес фармакологиялық қадағалауға қатысы бар құжаттардың бәрін ұсыну;

8) Қазақстан Республикасының уәкілетті органдарына ұсынылатын фармакологиялық қадағалау деректерінің нақтылығы және толықтығымен бірге қажетті санын қамтаамсыз ету;

9) Қазақстан Республикасының уәкілетті органдарының дәрілік препараттардың пайдасы мен қаупін бағалауға қажетті қосымша ақпарат ұсыну жөніндегі барлық сұрауларына толық және уақытында жауаптар беру;

10) Қазақстан Республикасының уәкілетті органдарына пайда/қауіп арақатынасын бағалауға қатысы бар кез келген ақпаратты ұсыну;

11) төтенше қауіпсіздік жағдайларына жауап ретінде уәкілетті шаралар дайындауға көмек көрсету (мысалы, медициналық қолдану жөніндегі нұсқаулардағы өзгерістер, шұғыл шектеулер және ақпаратты емделушілер мен медициналық қызметкерлерге дейін жеткізу);

12) уәкілетті органдар үшін фармакологиялық қадағалау бойынша дара байланыс тұлғасы ретінде, сондай-ақ 24-сағаттық қолжетімділікті қамтамасыз ететін инспекция үшін байланыс тұлғасы ретінде қызмет атқару.

2.16.4. ФӨТ өзінің сапа жүйесімен бірге фармакологиялық қадағалау жүйесінің барлық аспектілерінің атқаратын қызметіне (мысалы, стандартты операциялық рәсімдер, шартты келісімдер, деректер базасы бойынша операциялар, сапа жүйесінің талаптарын орындау, деректердің толық және уақытында ұсынылу талаптарын қадағалау, қауіпсіздік бойынша мерзімді есептер, фармакологиялық қадағалау бойынша аудиттер және қызметкерлерді оқыту жөніндегі есептердің берілуі) бақылау орнату. ФӨТ валидация барысында анықталған барлық жетімсіздік пен қабылданған түзету шараларын қоса, дәрілік препараттарға жағымсыз реакциялардың деректер базасының валидациялық статусынан ақпаратты болады. ФӨТ деректер базасына енгізілген барлық елеулі деректерден де (мысалы, фармакологиялық қадағалау қызметіне ықпалын тигізуі мүмкін өзгерістер) хабардар болады.

ФӨТ, қажет болса, ФӨТ бүкіл жүйенің қызмет атқаруына және барлық дәрілік препараттардың қауіпсіздік бейіндеріне бақылау орнатқан жағдайда, өз бақылауында ұстай отырып, спецификалық тапсырмаларды, мысалы, белгілі бір дәрілік препараттардың қауіпсіздігі бойынша сарапшылар қызметін атқаруды тиісті мамандану мен оқытудан өткен тұлғаларға тапсырады. Орындалатын функцияларды осылай тапсыру тиісті үлгіде құжатталады.

2.17. Қазақстан Республикасындағы тіркеу куәліктерінің ұстаушыларында сапа жүйесінің спецификалық процестері

2.17.1. Тіркеу куәліктерінің ұстаушысы мына мақсатта сапа жүйесінің қосымша арнайы процестерін әзірлейді:

1) Қазақстан Республикасының ұлттық деректер базасында заңнама талап ететін мерзімдер шегінде болатын жағымсыз реакциялар жөніндегі деректерді ұсыну;

2) фармакологиялық қадағалау жүйесінің мастер-файлында сипатталған жүйе жұмыс істеп тұрғанша фармакологиялық қадағалау жүйесі сипатталған маңызды құжаттарды әрекет етуі тоқтатылған соң кемінде 5 жыл сақтау;

3) фармакологиялық қадағалау деректерін және тіркелген дәрілік препараттарға қатысы бар құжаттарды мемлекеттік тіркеу туралы куәлігінің әрекет ету мерзімі тоқтатылған соң кемінде 10 жыл сақтау;

4) қауіпсіздік бейінін бағалау мен пайда-қауіп арақатынасы қамтылатын соңғы ғылыми білімдерге, сондай-ақ, Қазақстан Республикасы уәкілетті органдарының веб-порталдарында орналастырылған нұсқауларға сай дәрілік препараттар туралы ақпаратты жаңарту. Осы мақсатта тіркеу куәліктерінің ұстаушысы, медициналық қолдану жөніндегі нұсқаулардағы өзгерістер мен уәкілеттік сипаттағы басқа да шараларды қоса, қауіпсіздік бейіндерін және пайда-қауіп арақатынасын бағалаудағы тиісті өзгерістер болуы тұрғысынан уәкілетті органдардың веб-порталдарын тұрақты тексереді.

2.17.2. Құжаттаманың сақталу кезеңі бойына тіркеу куәліктерінің ұстаушылары құжаттардың қалпына келтірілуін қамтамасыз етеді.

2.17.3. Құжаттарды электрондық жүйені тиісінше валидациялау және деректер жүйесінің қорғалуы, қолжетімділігі және резервтік көшірмесі жөніндегі келісімдердің болу шартымен электронды форматта сақтауға болады. Қағаз форматтағы құжаттар электронды түріне ауыстырылған жағдайда аударма процессінде бүкіл ақпараттың оқылатын түрде түпнұсқалық форматта сақталуына және пайдаланылатын дәрілерді сақтаудың бүкіл кезеңі бойына оқылымының сақталуын қамтамасыз етуге кепілдік беріледі.

2.17.4. Басқа ұйым тіркеу куәліктерін ұстаушының бизнесін иеленіп алған жағдайда барлық құжаттар толық көлемде беріледі және сақталады.

2.18. Тіркеу куәліктерінің ұстаушысы фармакологиялық қадағалау функцияларын орындауды тапсырған кезде сапа жүйесіне қойылатын талаптар

2.18.1. Тіркеу куәлігін ұстаушы, қажет болса, ФӨТ функциясымен бірге фармакологиялық қадағалауға қатысты өз міндеттерінің бәрін немесе жартысын басқа ұйымға немесе тұлғаға тапсырады (егер ондай тұлғаға ұйымға да қойылатын бірдей талаптарды қолдануға болады). Бұл орайда, фармакологиялық

қадағалау мақсаттары мен міндеттерін орындау, фармакологиялық қадағалау сапасын және тұтастығын қамтамасыз ету тіркеу куәлігін ұстаушының міндеті болып табылады.

2.18.2. Тіркеу куәлігінің ұстаушысы белгілі бір фармакологиялық қадағалау мақсаттарын басқа ұйымға тапсырған жағдайда, тіркеу куәлігін ұстаушы осы міндеттерді орындаудың тиімді сапа жүйесін қолдану жауапкершілігін өзінде сақтайды. Тиісті фармакологиялық қадағалау практикасымен белгіленетін фармакологиялық қадағалау жүйесіне қойылатын талаптар міндеттерді тапсырған басқа ұйымға да қолданылады.

2.18.3. Тіркеу куәлігінің ұстаушысы міндеттерін басқа ұйымға тапсырғанда, тараптардың әрқайсысының тапсырылған міндеттері мен жауапкершілігі бойынша келісімдер сипаттамасымен, тіркеу куәлігінің ұстаушысы мен басқа ұйымның арасындағы шартты келісімдерді толық, нақты және тұрақты жаңартылатын құжатты рәсімдеу қамтамасыз етіледі. Тапсырылған қызмет және/немесе жұмыс сипаттамасы фармакологиялық қадағалау жүйесінің мастер-файлына қосылады. Басқа ұйым, қажет болса, уәкілетті ұйымның ұсынымы негізінде уәкілетті органның шешімімен тексеруден өткізіледі.

2.18.4. Фармакологиялық қадағалауға қатысты шартты келісімдердің орындалуын бақылау мақсатында тіркеу куәлігін ұстаушыға фармакологиялық қадағалау функциялары сеніп тапсырылған ұйымдардың жүйелі аудиттерін орындау ұсынылады.

2.19. Қазақстан Республикасы нормативтік-құқықтық жүйесінің аясындағы фармакологиялық қадағалаудың жалпы міндеттері

2.19.1 Уәкілетті орган, уәкілетті ұйым нормативтік талаптарға сәйкес өздеріне жүктелген фармакологиялық қадағалау міндеттерінің орындалуын қамтамасыз етеді. Осы мақсатта Қазақстан Республикасының әрбір уәкілетті органы фармакологиялық қадағалау жүйесінің жолға қойылуын қамтамасыз етеді, атқарылатын фармакологиялық қадағалау қызметінің талапқа сай тиімді сапа жүйесін қалыптастырады және қолданады.

2.19.2. Уәкілетті орган халық денсаулығын қорғаудың жоғары стандарттарына жету үшін фармакологиялық қадағалау жүйесін тұрақты жетілдіру мақсатында ынтымақтасады.

2.19.3. Уәкілетті орган уәкілетті органдардың, тіркеу куәліктерін ұстаушылардың және фармакологиялық қадағалау жөнінде ақпарат беретін тұлғалардың өзара әрекеттесуін оңайлату мақсатында байланыс нысандарын белгілейді.

2.20. Уәкілетті органның, уәкілетті ұйымның қызметтері

2.20.1. Фармакологиялық қадағалауды жүзеге асыруға жауапты уәкілетті орган – дәрілік заттар мен медициналық бұйымдардың айналысы саласындағы мемлекеттік орган болып табылады. Фармакологиялық қадағалауды жүзеге асыруға жауапты уәкілетті орган Қазақстан Республикасының аумағында тіркелген әрбір дәрілік препарат қауіпсіздігінің бақылануын қамтамасыз ету арқылы дәрілік препараттардың пайда-қауіп арақатынасына қатысты ақпаратты жинау және бағалау үшін дәрілік препараттарды фармакологиялық қадағалау жүйесін енгізуді қамтамасыз етеді.

2.20.2. Фармакологиялық қадағалауды жүзеге асыруға жауапты уәкілетті ұйым дәрілік заттар мен медициналық бұйымдардың айналысы саласындағы сараптама ұйымы болып табылады. Уәкілетті ұйым дәрілік препараттардың бүкіл айналысы кезеңінде пайда-қауіп аратақынасына үздіксіз баға беру мақсатында Қазақстан Республикасы нарығындағы дәрілік препараттардың қауіпсіздігіне мониторинг жүргізуді, емделушілер қауіпсіздігін арттыруды және халықтың денсаулығын сақтауды қамтамасыз етуді жүзеге асырады.

Уәкілетті ұйым Қазақстан Республикасының қолданыстағы заңнамасына және осы Стандартқа сәйкес фармакологиялық қадағалау бойынша рәсімдердің әрқайсысы бойынша барлық деректерді ұсынуды қамтамасыз етеді.

2.20.3. Уәкілетті органның және фармакологиялық қадағалау жөніндегі уәкілетті ұйымның міндеті мен мақсаты дәрілік препараттардың қауіпсіздік мәселелері жөніндегі халықаралық ұйымдармен ынтымақтастықты және тиісті шешімдер қабылдаған кезде қауіптерді азайту жөнінде шараларды енгізуді қамтиды.

2.20.4. Уәкілетті орган тіркеу куәліктерін ұстаушылардың фармакологиялық қадағалау жүйелеріне инспекциялар жүргізуді қоса, тіркеу куәліктерін ұстаушылардың өз аумағындағы дәрілік препараттарды фармакологиялық қадағалауға алудың тексерілуін қамтамасыз етеді. Уәкілетті орган қолданыстағы заңнамаға және осы Стандартқа сәйкес уәкілетті органдардағы фармакологиялық қадағалау рәсімдерінің әрқайсысы бойынша бүкіл деректің ұсынылуын қамтамасыз етеді.

2.21. Қоғамдық денсаулық сақтау саласындағы шұғыл жағдайларда фармакологиялық қадағалауға дайындықты жоспарлау

2.21.1. Тіркеу куәліктерін ұстаушылардың және уәкілетті органның, уәкілетті ұйымның фармакологиялық қадағалау жүйелері қоғамдық денсаулық сақтау саласында туындаған шұғыл жағдайларға бейімделеді. Қажеттілігіне қарай, дайындық жоспарларын әзірлеу қамтамасыз етіледі.

Қоғамдық денсаулық сақтау саласындағы шұғыл жағдайларға қойылатын фармакологиялық қадағалау талаптары уәкілетті органды жекеше негізде бағалайды. Фармакологиялық қадағалау талаптары туралы тіркеу куәліктерінің ұстаушылары және қауымдастықтар хабарлайды. Уәкілетті орган шұғыл жағдайлар туралы хабарламаларды өз веб-сайтында жариялауды қамтамасыз етеді.

3. Фармакологиялық қадағалау жүйесінің мастер-файлы

3.1. Құрылымдар мен процестер

3.1.1. Фармакологиялық қадағалау жүйесінің мастер-файлы фармакологиялық қадағалау жүйесін сипаттауға және оның заңнама талаптарына сәйкестігін құжат жүзінде растауға арналған. Мастер-файл тіркеу куәлігін ұстаушының фармакологиялық қадағалау жүйесінің аудиттерін, сондай-ақ Уәкілетті органның инспекциялауын жоспарлау мен орындауды тиісті үлгіде жүзеге асыруға мүмкіндік береді. Мастер-файлда тіркеу куәлігін ұстаушының фармакологиялық қадағалау жүйесіне шолу қамтылады, бұл тіркеу кезіндегі және тіркеуден кейінгі сатыларда оларға уәкілетті органның жалпы баға беруіне мүмкіндік береді.

3.1.2. Мастер-файлды құрастыру және ондағы ақпаратты өзекті деңгейде сақтау тіркеу куәлігінің ұстаушысына және фармакологиялық қадағалау жөніндегі уәкілетті тұлғаға мынадай мүмкіндіктер береді :

1) фармакологиялық қадағалау жүйесінің заңнама талаптарына және тиісті фармакологиялық қадағалау практикасына сай енгізілгеніне көз жеткізу;

2) жүйенің қолданымдағы талаптарға сәйкестігін растау;

3) жүйенің кемшіліктері туралы ақпарат алу немесе талаптардың қадағаланбауын анықтау;

4) қауіптер немесе фармакологиялық қадағалау қызметінің белгілі бір бағыттарын орындау тиімсіздігі туралы ақпарат алу.

3.1.3. Мастер-файл ақпаратын пайдалану жүйені тиісінше басқару процессін оңтайландыруға, сондай-ақ фармакологиялық қадағалау жүйесін жетілдіруге ықпал етеді. Тіркеу куәлігін ұстаушының мастер-файл нысанындағы фармакологиялық қадағалау жүйесінің қысқаша сипаттамасын беру талаптары, сондай-ақ тиісті органның өзгерістер енгізу хронологиясы ұлттық құзырлы органдардың қауіптерді бағалау әдісінің негізінде инспекцияларды жоспарлауын және тиімді өткізуін жеңілдетеді.

3.2. Мастер-файлды тіркеу және сақтау

3. 2.1. Орналасу орны

Фармакологиялық қадағалау жүйесінің мастер-файлы Қазақстан Республикасының шегінде немесе негізінен фармакологиялық қадағалау қызметі орындалатын жерде немесе мамандандырылған тұлға форматына (қағаз немесе электронды) қарамастан фармакологиялық қадағалаудың жүзеге асуына жауап беретін жерде болады. Уәкілетті ұйым мастер-файл орналасқан жер жөнінде хабарланады, сондай-ақ, оның орналасуындағы кез келген өзгерістер жөнінде шұғыл мәліметтенеді. Мастер-файлдың орналасуы жөніндегі шұғыл ақпаратта тіркеу куәлігін ұстаушының немесе келісім-шарт бойынша үшінші тұлға кеңсесінің физикалық мекенжайы көрсетіледі. Бұл мекенжай өтінім беруші/ тіркеу куәлігін ұстаушының мекенжайынан, мысалы, тіркеу куәлігін ұстаушының басқа кеңсесі болуы немесе келісім-шарт бойынша үшінші тараптың негізгі қызметі орындалған жағдайда ерекшеленуі мүмкін. Фармакологиялық қадағалау қызметін жүзеге асыратын негізгі орын анықталғанда тіркеу куәлігінің ұстаушысы жалпы фармакологиялық қадағалау жүйесі үшін ең маңызды орналасу орнын ескереді. Тіркеу куәліктерін ұстаушының мастер-файлды орналастыру туралы қабылдайтын шешімінің тиісті негіздемесі бар. Негізгі қызмет Қазақстан Республикасы аумағынан тыс жүзеге асырылған немесе негізгі орналасу орнын анықтау мүмкін болмаған жағдайда, мастер-файлдың жасырын орналасқан жері уәкілетті тұлғаның фармакологиялық қадағалау қызметін жүзеге асыру орны болып табылады.

3.2.2. Фармакологиялық қадағалау жүйесінің мастер-файлы бойынша міндеттердің берілуі

3.2.2.1. Фармакологиялық қадағалау жүйесінің мастер-файлы бойынша міндеттер мен қызметті беру немесе тапсыру құжат жүзінде ресімделеді және тіркеу куәліктерін ұстаушының өз міндеттерінің

орындалуын растау мақсатында бақыланады. Фармакологиялық қадағалау жөніндегі уәкілетті тұлға жүйені жетілдіру мақсатында өзгерістер енгізу тұрғысынан олардың уәкілеттіктерін орындау үшін фармакологиялық қадағалау жүйесінің мастер-файлына енгізілген өзгерістер жөнінде хабарландыру қамтамасыз етіледі. Фармакологиялық қадағалауға қатысты уәкілетті тұлғаны шұғыл хабарландыру керек өзгерістер типтері:

1) фармакологиялық қадағалау жүйесінің мастер-файлындағы өзгерістер немесе оның уәкілетті органдарға хабарланатын орналасқан жері;

2) фармакологиялық қадағалау жүйесінің мастер-файлына түзету және/немесе сақтандыру шараларын енгізу (мысалы, аудиттер мен инспекциялар нәтижелері бойынша) және фармакологиялық қадағалау жүйесінің сапаны басқару жүйесінде көрсетілген процесстерден ауытқуларды басқару;

3) мастер-файлда болатын фармакологиялық қадағалау жүйесінің тиісті бақылау критерийлерін қанағаттандыратын ақпаратты өзгерту (жүйенің қуаттылығы, қызметін атқаруы және талаптардың қадағалануы аясында);

4) фармакологиялық қадағалау жүйесінің мастер-файлын уәкілетті органдарға ұсыну жөнінде белгіленген келісімді өзгерту.

3.2.2.2. Фармакологиялық қадағалау бойынша уәкілетті тұлға өзінің келесі өзгерістерге қатысты хабарланғанын жазбаша түрде расталуын қамтамасыз етеді:

1) фармакологиялық қадағалауға уәкілетті тұлға жауап беретін фармакологиялық қадағалау жүйесіне дәрілік препараттарды қосу;

2) фармакологиялық қадағалау жүйесіне қатысты міндеттердің фармакологиялық қадағалауға уәкілетті тұлғаға берілуі.

3.3. Фармакологиялық қадағалау жүйелерінің сипаттамасы

Фармакологиялық қадағалау жүйесінің мастер-файлында тіркеу куәліктерін ұстаушының бір немесе одан көп дәрілік препараттарының фармакологиялық қадағалау жүйесі сипатталады. Тіркеу куәліктерін ұстаушының дәрілік препараттарының әртүрлі санаттарына, қажет болса, түрлі фармакологиялық қадағалау жүйелері қолданылады. Әрбір осындай жүйе фармакологиялық қадағалау жүйесінің жекелеген мастер-файлында сипатталады. Осы мастер-файлдар жалпы тіркеу куәліктерін ұстаушының мемлекеттік тіркеу куәлігі берілген барлық дәрілік препараттарын қамтиды.

1) Егер тіркеу куәліктерін ұстаушыда біреуден көп фармакологиялық қадағалау жүйесі қызмет атқарған жағдайда, мысалы, дәрілік препараттардың белгілі бір түрлеріне (вакциналар, санитарлық-гигиеналық өнім және т.б.) арналған фармакологиялық қадағалаудың спецификалық жүйелері немесе фармакологиялық қадағалау жүйесі біреуден көп тіркеу куәліктерін ұстаушының дәрілік препараттарын қамтиды, әр жүйені сипаттайтын фармакологиялық қадағалау жүйесінің бір мастер-файлы ұсынылады.

2) Тіркеу куәліктерінің ұстаушысы фармакологиялық қадағалау жүйесінің мастер-файлында сипатталған фармакологиялық қадағалау жүйесін қалыптастыруға және енгізуге жауап беретін фармакологиялық қадағалауға уәкілетті тұлғаны тағайындайды.

3) Егер бір фармакологиялық қадағалау жүйесін бірнеше тіркеу куәліктерінің ұстаушысы пайдаланса, әр тіркеу куәліктерін ұстаушы олар шығарған өнімнің фармакологиялық қадағалау жүйесі сипатталған фармакологиялық қадағалау жүйесінің мастер-файлының болуын қамтамасыз етеді. Тіркеу куәлігін ұстаушы жазбаша келісім арқылы (мысалы, лицензия бойынша серіктесіне немесе қосалқы мердігерге) фармакологиялық қадағалау қызметінің бір бөлігін немесе түгел тапсыра алады, оның тиісінше орындалуына тіркеу куәліктерін ұстаушы жауапты болады. Бұл жағдайда тіркеу куәлігін ұстаушының фармакологиялық қадағалау жүйесінің мастер-файлында тіркеу куәліктерінің ұстаушысы және уәкілетті органдар тарапынан жүйе жөніндегі осы ақпаратқа рұқсат беру келісімінің негізінде қызметін тапсырған тарап жүйесімен басқарылатын фармакологиялық қадағалау жүйесінің мастер-файлының бәріне немесе бір бөлігіне қиылысты сілтемеге ие. Тіркеу куәлігін ұстаушы сілтемелік файл (-дар) мазмұнының дәрілік препаратқа (-тарға) қолданылған фармакологиялық қадағалау жүйесіне сәйкестігін қамтамасыз етеді.

4) Тиісті жағдайларда қосымшада тіркеу куәліктерінің бір ұстаушысы қолдау көрсететін фармакологиялық қадағалау жүйесінің барлық мастер-файлдарының тізбесі көрсетіледі. Қоса берілген ақпаратқа мастер-файлдың (-дардың) орналасқан жері (-лері) жөніндегі деректер, фармакологиялық қадағалау және сәйкесті дәрілік препарат (-тар) бойынша уәкілетті (-лер) тұлға туралы ақпарат қосылады.

5) Уәкілетті органдарға берілетін қысқаша ақпаратта фармакологиялық қадағалау жүйесінің бір мастер-файлының бірнеше орналасқан жері көрсетілмейді.

6) Фармакологиялық қадағалау жүйесі және оның мастер-файлы бойынша қызмет тапсырылғанда тіркеу куәлігінің ұстаушысы фармакологиялық қадағалау жүйесіне, фармакологиялық қадағалау жүйесінің мастер-файлын орналастыру туралы ақпарат беруге, фармакологиялық қадағалау жүйесінің мастер-файлын жасауға және оның сұрау бойынша уәкілетті органдарға ұсынылуына толық жауапкершілікті өзінде сақтайды. Фармакологиялық қадағалау жүйесінің мастер-файлы, оның уәкілетті ұйымға ұсынылуы мен сақталуы, сондай-ақ фармакологиялық қадағалауды заңнама талаптарына сай жүзеге асыру бойынша функциялар мен міндеттер сипатталатын жазбаша келісімдер қолданыста болады.

7) Фармакологиялық қадағалау жүйесін бірнеше тіркеу куәлігінің ұстаушысы пайдаланғанда, серіктестер жүйедегі өз меншікті мастер-файлдары аясында сәйкес бөлімдерін бірлесе жүргізу келісімін қамтамасыз етеді. Барлық тиісті тіркеу куәліктерін ұстаушыларға және оның уәкілетті органдарға ұсынылуы үшін фармакологиялық қадағалау жүйесі мастер-файлының қолжетімділігі жазбаша келісімдерде көрсетіледі. Тіркеу куәліктерін ұстаушының өз өнімдеріне таратылатын фармакологиялық қадағалау жүйесінде тиісті талаптардың түгел орындалатынына көз жеткізгені маңызды.

3.4. Фармакологиялық қадағалау жүйесінің мастер-файлындағы міндетті ақпарат

Фармакологиялық қадағалау жүйесінің мастер-файлында фармакологиялық қадағалау жүйесі сипатталатын сәйкесті құжаттар қамтылады. Фармакологиялық қадағалау жүйесінің мастер-файл мазмұны Қазақстан Республикасында тіркелген дәрілік препараттардың қауіпсіздігі жөніндегі ақпараттың аса ауқымды жетімділігін сипаттайды. Мазмұнда құжатта жылдам бағыт көрсету мүмкіндігін қамтамасыз ету мақсатындағы тақырыпша бар.

3. 4.1. Мастер-файлдың фармакологиялық қадағалауға уәкілетті тұлға туралы бөлімі.

Фармакологиялық қадағалауға уәкілетті тұлға туралы мастер-файлдағы ақпаратта қамтылады:

1) фармакологиялық қадағалауға уәкілетті тұлғада талаптарға сәйкестікті қамтамасыз ету, атсалысу және деңгейін арттыру мақсатында фармакологиялық қадағалау жүйесіндегі сәйкесті уәкілеттіктер болуына кепілдік беретін міндеттердің сипаттамасы;

2) фармакологиялық қадағалауға қатысты уәкілетті тұлғаның рөлі жөнінде шешуші ақпараты бар қысқаша түйіндеме;

3) фармакологиялық қадағалауға уәкілетті тұлғаға қатысты байланыс ақпараты. Ұсынылған байланыс ақпаратында уәкілетті тұлғаның тегі, пошталық мекенжайы, телефон, факс нөмірі, электронды пошта және жұмыс мекенжайы қамтылады;

4) фармакологиялық қадағалауға жауапты уәкілетті тұлға болмаған жағдайда резервтік келісімді қолдану жөніндегі ақпарат.

Фармакологиялық қадағалауға уәкілетті тұлға белгілі бір міндеттерді басқа орындаушыға тапсырған жағдайда тапсырылған міндеттердің тізбесі тапсырылатын қызметтің сипаттамасы мен оның кімге тапсырылғаны көрсетілген қосымшаға енгізіледі.

5) фармакологиялық қадағалауға уәкілетті тұлғаның біліктілігі мен фармакологиялық қадағалау қызметіне қатысты тәжірибесінің сипаттамасы.тейді. Құжатта тез бағдарлау мүмкіндігін қамтамасыз ету мақсатында мазмұнына тақырып қойылған.

3.4.2. Мастер-файлдың тіркеу куәлігін ұстаушының ұйымдастыру құрылымы туралы бөлімі

3.4.2.1. Тіркеу куәлігін ұстаушының фармакологиялық қадағалаудың сәйкес жүйесін ұйымдастыру құрылымының сипаттамасы беріледі. Сипаттама іске қосылған компания (-лар), фармакологиялық қадағалаудың негізгі бөлімдері және фармакологиялық қадағалау қызметін орындауға қатысты ұйымдар мен құрылымдық бірліктер арасындағы өзара қатынастар туралы нақты түсінікті қамтамасыз етеді. Фармакологиялық қадағалау жүйесінің мастер-файлында мына ақпарат беріледі:

1) Ұйымдағы фармакологиялық қадағалауға уәкілетті тұлға ережелерінің көрсетілуімен бірге тіркеу куәлігін ұстаушының ұйымдастыру құрылымы.

2) Жағымсыз реакциялар туралы жеке хабарламаларды жинау мен бағалау, хабарламаларды қауіпсіздік бойынша деректер базасына енгізу, ҚМЕ дайындау, дабылдарды анықтау мен талдау, қауіптерді басқару жоспарын жүргізу, тіркеу алдындағы және тіркеуден кейінгі зерттеулер (сынақтардың) жүргізілуін басқару және дәрілік препарат қауіпсіздігі туралы ақпаратқа енгізілген өзгерістерді басқаруды қоса, фармакологиялық қадағалау қызметі жүзеге асырылатын орналасу орны.

3.4.2.2. Тапсырылған қызмет

3.4.2.2.1. Тиісті жағдайларда фармакологиялық қадағалау жүйесінің мастер-файлында тапсырылған қызмет және (немесе) фармакологиялық қадағалау міндеттерін орындауға қатысты қызметтер сипаттамасы баяндалады.

3.4.2.2.2. Бөлімдегі ақпаратта бірлескен маркетинг туралы келісім және фармакологиялық қадағалау қызметіне мердігерлерді тарту сияқты басқа ұйымдастыру құрылымдарымен өзара байланыстың расталуы кіреді. Фармакологиялық қадағалау қызметін орындауға қатысты шарттар мен келісімдердің орналасу орны мен құрылымының сипаттамасы баяндалады. Ондай сипаттама тізбе/кесте түрінде болады : өзіне міндеттер қабылдаған қатысушы тараптар, сәйкесті дәрілік препарат (-тар) және аумақтар. Тізбе құрылымы қызметтер көрсететін ұйымдардың түрлеріне (мысалы, медициналық ақпарат, аудиторлар, емделушілерді қолдау бағдарламаларының провайдерлері, зерттеулер туралы деректерді өңдеу), коммерциялық келісімдерге (дистрибьюторлар, лицензиялар бойынша серіктестер, бірлескен маркетинг және т.б.) және басқа техникалық провайдерлерге (компьютерлік жүйелерді провайдер серверлерінде орналастыру және т.б.) сай құрылады. Жеке шартты келісімдер ұлттық құзырлы органдардың сұратуы бойынша немесе инспекция мен аудит барысында ұсынылады, олардың тізбесі қосымшаларда келтіріледі .

3.4.2.2.3. Фармакологиялық қадағалау жүйесінің мастер-файлында маңызды қызметті тапсыруға қол қойылған келісімдердің көшірмелері болады, мысалы:

1) фармакологиялық қадағалау (фармакологиялық қадағалауға уәкілетті тұлға, қауіпсіздік деректерін енгізу, қауіпсіздік бойынша мерзімді есепті дайындау, жағымсыз реакциялар жөніндегі жеке хабарламаларды электронды түрде беру, қауіпсіздік деректерін бағалау және т.б.);

2) фармакологиялық қадағалау жүйесінің мастер-файлы бойынша қызметті тапсыру.

3.4.3. Мастер-файлдың қауіпсіздік деректерін алу көздері туралы бөлімі

3.4.3.1. Жағымсыз реакциялар жөніндегі жеке хабарламаларды жинауға қатысты негізгі бөлімдер сипаттамасында сұрау салумен алынған хабарламаларды жинауға аса кең ауқымда жауапты барлық тараптар және Қазақстан Республикасы аумағында тіркелген дәрілік препараттарға жағымсыз реакциялар жөнінде өздігінен келіп түскен хабарламалар қамтылады. Медициналық ақпарат болатын орындар, сондай-ақ еншілес кеңселер осында көрсетіледі. Бұл ақпарат елі, қызмет сипаты және дәрілік препарат (-тар) көрсетілетін тізім түрінде болуы мүмкін (егер осы қызмет дәрілік препарат түріне байланысты болса) . Үшінші тараптар туралы ақпарат (лицензия бойынша серіктестер немесе жергілікті дистрибьюторлық/ маркетингтік келісімдер) шарттар мен келісімдер баяндалған бөлімде қамтылады.

3.4.3.2. Қауіпсіздік жөніндегі ақпарат көздері зерттеулер/сынақтардың, регистрлердің, тіркеу куәлігінің ұстаушысы демеушілік ететін қолдау немесе бақылау бағдарламаларының ағымдағы тізімін қамтиды. Тізімде әрбір зерттеу/сынақтың әлемдік деңгейдегі статусы, тиісті елі (-дері), дәрілік препарат (-тар) және негізгі мақсаттар қамтылады. Интервенциялық және интервенциялық емес зерттеулер/сынақтар дәрілік препараттардың әсер етуші затына сай өз алдына бөлек көрсетіледі. Тізімге барлық зерттеулер/ бағдарламалар, ағымдағы зерттеулер/бағдарламалар, сондай-ақ соңғы екі жыл ішінде аяқталған зерттеулер/бағдарламалар енгізіледі.

3.4.4. Мастер-файлдың компьютерлік жүйелер және деректер базалары туралы бөлімі

3.4.4.1. Фармакологиялық қадағалау жүйесінің мастер-файлында қауіпсіздік туралы ақпаратты алу, верификациялау, ұсыну және оның алға қойылған мақсаттарға сәйкестігін бағалау үшін пайдаланылатын компьютер жүйелері мен деректер базаларының орналастырылуы, функционалдық мүмкіндіктері және пайдаланылу жауапкершілігі баяндалады.

3.4.4.2. Бірқатар компьютер жүйелері/деректер базалары пайдаланылған жағдайда олардың фармакологиялық қадағалау жүйесі аясындағы компьютерлендіру көлемі түсінікті болатындай фармакологиялық қадағалау қызметіне қолданылуы сипатталады. Сонымен қатар, компьютер жүйесінің функционалдық мүмкіндіктерінің негізгі аспектілерін валидациялау статусы; сондай-ақ бақылауды ауыстыру, сынақтар құрылымы, фармакологиялық қадағалау талаптарын орындау үшін маңызды резервтік рәсімдер және электронды деректер мұрағаттары, қолда бар құжаттаманың сипаттамасы баяндалады. Қағаз жүйелеріне қатысты (электрондық жүйе жағымсыз реакциялар жөніндегі жеке хабарламаларды шұғыл жолдау үшін ғана пайдаланылады) деректерді басқару, деректердің түгелдігін және қолжетімділігін қамтамасыз етуге пайдаланылатын механизмдер сипатталады.

3.4.5. Мастер-файлдың процесстер туралы бөлімі

3.4.5.1. Кез келген фармакологиялық қадағалау жүйесінің маңызды компоненті – қызмет атқарылатын орында жазбаша стандартты рәсімдердің болуы. Осы нұсқаудың 2 бөлімінде фармакологиялық қадағалаудың жазбаша рәсімдерінің ең аз қажетті жинағы сипатталған. Фармакологиялық қадағалау жүйесінің мастер-файлында қолда бар емшаралық құжаттама (нақты стандартты операциялық рәсімдерге , нұсқауларға және т.б. сілтеме), деректер типтері (мысалы, жағымсыз реакциялардың жекеше жағдайлары жөніндегі деректер типтері) және жазбаларды енгізу тәсіліне нұсқау (мысалы, қауіпсіздік деректерінің базасы, алу орнындағы қағаз файлдар).

3.4.5.2. Фармакологиялық қадағалау жүйесінің мастер-файлында фармакологиялық қадағалау қызметін орындау кезіндегі процесстердің, өңдеу рәсімдерінің және деректерді тіркеудің келесі аспектілер қамтылатын сипаттамасы баяндалады:

1) дәрілік препараттың пайда-қауіп арақатынасын тұрақты мониторингілеу, бағалау нәтижесін және тиісті шаралар туралы шешім қабылдау процесі; сигналдарды генерирлеу, верификациялау және бағалау процесі; қауіпсіздік туралы дерекқордан шығатын деректер алу, клиникалық бөлімдермен және т.б. деректер алмасу;

2) қауіптерді басқару жүйес(лер)і және қауіптерді барынша азайту шараларын енгізу нәтижелерін мониторингілеу; бұл процесте бірнеше бөлімдер араласқан жағдайда олардың өзара әрекеттесу тәртібі жазбаша рәсімдермен немесе келісімдермен анықталады;

3) келесі ақпаратты жинау, верификациялау, алу, жағымсыз реакциялардың жеке жағдайлары туралы ақпаратты бағалау және ұсыну; аталған бөлім бойынша ресімдерде жергілікті және халықаралық қызмет түрлерін анық жіктелуі көрсетіледі;

4) қауіпсіздік бойынша кезеңдік есептер жоспарлау, әзірлеу және ұсыну;

5) қауіпсіздік проблемалары туралы ақпратты тұтынушыларға, медицина қызметкерлеріне және уәкілетті органдарға ұсыну;

6) медициналық қолдану жөніндегі нұсқаулыққа және пациенттерге арналған ақпаратқа қауіпсіздік бойынша өзгертулер енгізу; рәсімдер ішкі және сыртқы деректер алмасуды қамтиды.

3.4.5.3. Қызметтік әрбір бағыты бойынша тіркеу куәлігінің иесі тиісті шешімдер мен іс-әрекеттерді уақытында қабылдау жүйесінің қызмет етуінің растамасын ұсынады.

3.4.5.4. Фармакологиялық қадағалау жүйесінде сапаны қамтамасыз етудің тиісті жүйесі бар екенін растайтын қызметтің басқа бағыттарының қызмет етуі бойынша деректер ұсынылады. Мұнда, атап айтқанда, фармакологиялық қадағалау жөніндегі уәкілетті тұлғаның функциялары мен міндеттері, ақпарат ұсыну бойынша уәкілетті органдардың сұранымдарын ескеру, әдебиеттік іздеу, қауіпсіздік бойынша дерекқордағы өзгерістерді бақылау, қауіпсіздік бойынша деректер алмасу туралы келісімдер, қауіпсіздік бойынша деректерді мұрағаттау, фармакологиялық қадағалауды аудиттеу, сапа жүйесін бақылау және оқыту жатады. Шолу барысында фармакологиялық қадағалаудың барлық рәсімдік құжаттарымен кестені пайдалану керек (атауы және нөмірі).

3.4.6. Фармакологиялық қадағалау жүйесін қолдану туралы мастер-файл бөлімі

Фармакологиялық қадағалау жүйесінің мастер-файлы негізгі нәтижелерді бақылауды қоса фармакологиялық қадағалау жүйесінің қызмет етуін үздіксіз мониторингілеудің растамасынан тұрады. Фармакологиялық қадағалау жүйесінің мастер-файлы мониторинг тәсілдерінің сипаттамасын қамтиды және кемінде мыналардан тұрады:

1) жағымсыз реакциялар туралы жеке хабарламалар ұсынудың дұрыстығын бағалау рәсімдерін сипаттау. Қолданыстағы заңнама талаптарына сәйкес ақпараттың цуақытында ұсынылғанын ратайтын суреттер/ графиктер ұсынылады;

2) ұсынылған ақпараттың және фармакологиялық қадағалау бойынша қызметтің сапасын бақылау үшін пайдаланылатын соңғы көтсеткітерді сипаттау. Мұнда жағымсыз реакциялар туралы хабарламалар, ҚМЕ немесе басқа да ұсынылатын деректер ұсыну сапасына қатысты уәкілетті органдардан алынған ақпарат жатады;

3) Қазақстан Республикасында уәкілетті органдарға ПОБ ұсынудың уақыттылығын талдау (талаптардың сақталуын бағалау үшін тіркеу куәлігі ұстаушысы пайдаланатын соңғы деректер сипаттайды);

4) белгіленген соңғы мерзімдермен салыстырғанда қауіпсіздік бойынша өзгертулер енгізу уақыттылығын талдау, сонымен қатар анықталған, бірақ әлі берілмеген қауіпсіздік бойынша қажетті өзгертулерді сипаттау;

5) тиісті жағдайларда қауіпті басқару жоспары бойынша міндеттемелерді немесе фармакологиялық қадағалауға қатысы бар басқа міндеттемелер мен талаптардың орындалуын талдау.

Фармакологиялық қадағалау жүйесін қолдану мақсаттарын сипаттау және түсіндіру керек. Фармакологиялық қадағалау жүйесінің мастер-файлына қосымшаға қызмет көрсеткіштерінің тізімін қосады.

6) тиісті жағдайларда фармакологиялық қадағалау бойынша қызмет көрсеткіштерінің тізімі қосылады.

3.4.7. Сапа жүйесі туралы фармакологиялық қадағалау бойынша мастер-файл бөлімі

Бөлімде фармакологиялық қадағалаудағы сапа жүйесін ұйымдастыру және қолдану жүйесінің сипаттамасы ұсынылады. Мұнда келесілер жатады:

1) Рәсімдік құжаттар

Басқа функциялармен және рәсімді бағалау тәсілдерімен өзара байланысы көрсетілген фармакологиялық қадағалау бойынша қызметке қатысы бар құжатпен ресімделген рәсімдер мен процесстер тізімі. Тізімге құжат нөмірі, атауы, күшіне ену күні (барлық стандартты операциялық рәсімдер, жұмыс нұсқаулықтары, нұсқаулар үшін) және құжатқа қолжетімділік сипаттамасы кіреді. Қызмет провайдерлеріне және басқа да үшінші тараптарға жататын стандартты операциялық рәсімдер көрсетіледі.

2) Оқыту

Фармакологиялық қадағалау бойынша қызметті жүзеге асыру барысында ресурстарды басқару сипаттамасы көрсетіледі:

квалификациялық құжаттарды табуға сілтемені қоса фармакологиялық қадағалау бойынша қызметті жүзеге асыруға қатысатын адамдар санымен ұйымдық құрылым;

қызметкерлердің орналасқан орындарының тізімі;

оқыту туралы құжаттаманың орналасуына сілтемені қоса оқыту контекстінің қысқаша сипаттамасы; және критикалық процесстер жөніндегі нұсқаулық.

Қызметкер тиісті түрде фармакологиялық қадағалау бойынша қызметті жүзеге асыру бойынша оқытылады. Бұл фармакологиялық қадағалау бөлімдеріндегі қызметкерге ғана емес, сондай-ақ қауіпсіздік туралы ақпаратты ала алатын тұлғалар да қатысты.

3) Аудит

Фармакологиялық қадағалау жүйесіндегі сапаны қамтамасыз ету жүйесін аудиттеу туралы ақпарат фармакологиялық қадағалау жүйесінің мастер-файлына кіреді. Қосымшаға фармакологиялық қадағалау жүйесін және репорттау механизмін аудиттеуді жоспарлау тәсілінің сипаттамасын, сонымен қатар фармакологиялық қадағалау жүйесінің жоспарланған және аяқталған аудиттері бойынша ағымдағы тізімін кіргізеді. Бұл тізім қызмет провайдерлерінің аудитті жүргізген күнін, саласы және аяқталу жағдайын, фармакологиялық қадағалау бойынша қызметтің спецификалық түрлерін немесе фармакологиялық қадағалау бойынша функцияларды орындау орнын, сонымен қатар міндеттемелерді орындауға қатысы бар өзара әрекеттесудің операциялық салаларын қамтиды.

Фармакологиялық қадағалау жүйесінің мастер-файлына сондай-ақ аудиттер бойынша комментарийлер кіреді, оның барысында елеулі нәтижелер алынған болатын. Бұл елеулі және критикалық деп бағаланған нәтижелер жүргізілген аудитттер тізбесінде көрсетіледі дегенді білдіреді, сонымен қатар соңғы орындау мерзімдерімен түзету немесе алдын алу әрекеттерінің жоспарын қысқаша сипаттау. Жүргізілген аудит туралы толық есеп, түзету және алдын алу шараларының жоспары жазылған құжат(тар) көрсетіледі. Комментарийлер, түзету және алдын алу шаралары, сонымен қатар жүргізілген аудит туралы есептің орналасуы туралы нұсқау түзету және алдын алу шаралары толық жүзеге асырылғанға дейін фармакологиялық қадағалау жүйесінің мастер-файлына кіреді, яғни комментарийлерді түзету шараларын жүзеге асырудың қол жеткізілген нәтижелері көрсетілгеннен және/немесе тәуелсіз тараптың жүйенің біршама жақсаруының растамасын ұсынғаннан немес растағаннан кейін ғана жояды.

Фармакологиялық қадағалау жүйесін басқару және аудит немесе инспекция жүргізуге негіздемені қамтамасыз ету құралы ретінде фармакологиялық қадағалау жүйесінің мастер-файлы сапаны басқару жүйесінде анықталған ауытқуларды тіркеу, өңдеу және жою процессінің сипаттамасын қамтиды.

3.4.8. Мастер-файлға қосымша

Фармакологиялық қадағалау жүйесінің мастер-файлы қосымша келесі құжаттарды қамтиды:

1) тіркеу куәлігінің ұстаушысы Қазақстан Республикасында және басқа елдерде тіркеген, фармакологиялық қадағалау жүйесінің мастер-файлы қолданылатын дәрілік препараттардың, оған қоса дәрілік препараттың атауы, әсер етуші заттың(тардың) халықаралық патенттелмеген атауы (ХПА) және

мемлекеттік тіркеу туралы куәлік әрекет ететін елінің атауы және мемлекеттік тіркеу туралы куәлік нөмір (лер)і.

Тізбе әсер етуші заттарға сәйкес құрылымдалады және тиісті жағдайларда дәрілік препараттың қауіпсіздігін бақылауға қойылатын спецификалық талаптардың бар екендігі көрсетіледі (мысалы, қауіптерді басқару жоспарында сипатталған қауіптерді барынша азайту шараларын енгізу).

Фармакологиялық қадағалаудың біріккен жүйесі болғанда дәрілік препараттардың және тіркеу куәлігі ұстаушыларының тізбесі қосылады, олар фармакологиялық қадағалау жүйесінің мастер-файлында фармакологиялық қадағалау жүйесінің мастер-файлы қолданылатын дәрілік препараттардың толық тізбесі болуы тиіс деп сипатталған фармакологиялық қадағалау жүйесін қолданады.

2) Фармакологиялық қадағалау құқық берілген қызмет бойынша келісім-шарттық келісімдер тізбесі, оған қоса тиісті дәрілік препараттар және аумақ(тар).

3) Фармакологиялық қадағалау жөніндегі уәкілетті тұлға табыстаған тапсырмалар тізбесі.

4) 10-жылдық кезеңге аяқталған барлық аудиттердің тізімі және жоспарланған аудиттер тізімі.

5) Фармакологиялық қадағалау бойынша қызмет көрсеткіштерінің тізбесі, бұл қолданылатын жағдайларда.

6) тіркеу куәлігі ұстаушыларының иелігінде болып табылатын фармакологиялық қадағалау жүйесінің басқа мастер-файлдарының тізбесі, бұл қолданылатын жағдайларда.

3.5. Өзгертулерді, нұсқаларды бақылау және мұрағаттау

3.5.1. Уәкілетті ұйым фармакологиялық қадағалау жүйесіндегі маңызды өзгертулер туралы ақпарат сұрастыру құзыретіне ие, олар төмендегілерді қамтиды, бірақ олармен шектелмейді:

1) дерекқордың өзіндегі немесе өзара байланысқан дерекқорлардағы өзгерістер кіруі мүмкін фармакологиялық қадағалау жүйесінің қауіпсіздігі бойынша дерекқордағы өзгерістер, дерекқор валидациясының статусындағы өзгерістер, сонымен қатар жіберілетін немесе ауыстырылатын деректер туралы ақпараттағы өзгерістер;

2) фармакологиялық қадағалау бойынша маңызды қызмет көрсетудегі өзгерістер, әсіресе егер мәселе қауіпсіздік туралы деректер ұсыну бойынша маңызды келісім-шарттық келісімдер туралы болса;

3) бір компанияның екіншісімен жұтылуы, бірігуі, фармакологиялық қадағалау бойынша қызметті жүзеге асыру орнының өзгеруі немесе фармакологиялық қадағалау жүйесінің мастер-файлын басқаруды табыстау/беру сияқты ұйымдық өзгерістер.

3.5.2. Фармакологиялық қадағалау жүйесінің мастер-файлына кезең-кезеңімен өзгеріп тұруы мүмкін дәрілік препараттар мен қызмет түрлерінің тізбесі кіретіндіктен тіркеу куәлігінің ұстаушылары өзегрістерді бақылау жүйесін қолданады және фармакологиялық қадағалау жүйесінің мастер-файлын тиісті түрде қарау мақсатында тиісті өзгерістер туралы сенімді үнемі хабардарлық тәсілдерін әзірлейді. Бұдан басқа, фармакологиялық қадағалау жүйесінің мастер-файлына енгізілетін өзгерістер үнемі өзгерістер тарихы болатын түрде (өзгеріс датасы және контексті көрсетіліп) тіркеледі. Дәрілік препарат тізбелері және стандартты операциялық рәсімдер немесе талаптарға сәйкестік бойынша деректер сияқты үнемі жаңарып отыратын ақпаратты бақыланатын жүйелердің деректерін (мысалы, деректерді басқарудың электрондық жүйелері немесе нормативтік-құқықтық дерекқорлар) қамтуы мүмкін өзгерістер тарихы арқылы тіркеуге болады. Осылайша, өзгерістер тарихын есепке алу және оларды сұраныс бойынша уәкілетті органдарға ұсыну шартымен фармакологиялық қадағалау жүйесінің мастер-файлының мәтіндік толтырылуынан тыс құжаттардың алмастырылатын нұсқаларын басқаруға болады. Мастер-файлдың мәтіндік толтырылуының елеулі немесе маңызды сипаттамалық өзгерістері фармакологиялық қадағалау жүйесінің мастер-файлының жаңа нұсқасын құруды талап етуі мүмкін.

3.5.3. Тіркеу куәлігінің ұстаушылары таңдалған тәсілді негіздейді және фармакологиялық қадағалау жүйесінің мастер-файлын ұстау процессін тиісті басқару мқсатында құжаттаманы бақылау рәсімін әзірлейді. Негізгі принцип аудиттер мен инспекциялар үшін негіздеме бола отырып, фармакологиялық қадағалау жүйесінің мастер-файлы осы уақыттағы фармакологиялық қадағалау жүйесінің сипаттамасын қамтиды, бірақ фармакологиялық қадағалау жүйесінің алдыңғы сатылардағы қызмет етуін және бағытын бағалау жүйемен қосымша таныстыруды қажет етуі мүмкін.

3.5.4. Фармакологиялық қадағалау жүйесінің мастер-файлына өзгерістер енгізгенде сондай-ақ фармакологиялық қадағалаудың біріккен жүйесі және фармакологиялық қадағалау бойынша табысталған қызмет ескеріледі. Өзгерістерді тиісті бақылау уәкілетті органдардың, фармакологиялық қадағалау

жөніндегі уәкілетті тұлғаның және үшінші тұлғалардың енгізілген өзгерістер туралы хабарлама датасының және контекстінің тіркеуін қарастырады.

3.5.5. Фармакологиялық қадағалау жүйесінің мастер-файлы оқылатын және қолжетімді формада ұсынылады. Мұрағаттау рәсімінің сипаттамасы фармакологиялық қадағалау жүйесінің мастер-файлының электрондық және/немесе баспалық тасығыштарында ұсынылады.

3.6. Фармакологиялық қадағалау жүйесінің мастер-файлын ұсыну

Фармакологиялық қадағалау жөніндегі уәкілетті тұлға фармакологиялық қадағалау жүйесінің мастер-файлына тұрақты қолжетімділікпен қамтамасыз етіледі. Уәкілетті органдарға сұраным бойынша фармакологиялық қадағалау жүйесінің мастер-файлы тұрақты қолжетімділікті қамтамасыз етеді. Фармакологиялық қадағалау жүйесінің мастер-файлындағы ақпарат толық, дұрыс ұсынылады және осы уақыттағы фармакологиялық қадағалаудың қолданыстағы жүйесін сипаттайды, бұл мастер-файл ақпаратының міндетті жаңаруын, және қажет жағдайда, алынған тәжірибені, техникалық және ғылыми прогресті және нормативтік талаптарға түзетулерді ескере отырып (реттеу нормалары) қайта қарау орындалғанын білдіреді. Тіркеу куәлігінің ұстаушысы тиісті сұраным алынғаннан кейін 7 күннен асырмай фармакологиялық қадағалау жүйесінің мастер-файлына уәкілетті органның, уәкілетті ұйымның қолжетімділігін қамтамасыз етеді.

3.6.1. Форматы және құрылымы

Фармакологиялық қадағалау жүйесінің мастер-файлы уәкілетті органның сұранымы бойынша анық құрылымдалған баспалы көшірмесі ұсынылған жағдайда электрондық формада болуы мүмкін. Фармакологиялық қадағалау жүйесінің мастер-файлына кез келген форматта оқылатын, толық және барлық құжаттардың бағалану және өзгерістердің қадағалану мүмкіндігін қамтамасыз ететін қолжетімді формада ұсынылады. Кейде фармакологиялық қадағалау жүйесінің мастер-файлына оның мазмұнын тиісті бақылау және фармакологиялық қадағалау жүйесінің мастер-файлын басқару бойынша белгілі бір міндеттерді бөлу мақсатында рұқсатты шектеу талап етіледі (өзгертуді және мұрағаттауды бақылау контекстінде).

3.7. Міндеттер

3.7.1. Тіркеу куәлігінің ұстаушылары

3.7.1.1. Тіркеу куәлігінің ұстаушылары бір немесе одан да көп дәрілік препаратты бақылау және қадағалау мақсатында фармакологиялық қадағалау жүйесін әзірлеуді және енгізеді. Олар да фармакологиялық қадағалау жүйесінің мастер-файлын құруға және ұстау тұруға жауап береді, онда тіркелген бір немесе одан да көп дәрілік препараттарға қатысты фармакологиялық қадағалау бойынша қызметті тіркеу жүзеге асырылады. Тіркеу куәлігінің ұстаушысы жүйе мастер-файлында сипатталған фармакологиялық қадағалау жүйесін құруға және қызмет етуіне жауап беретін фармакологиялық қадағалау бойынша бір уәкілетті тұлғаны тағайындайды.

3.7.1.2. Мемлекеттік тіркеуге өтініш беру кезінде өтініш берушіде Қазақстан Республикасының аумағында қызмет ететін фармакологиялық қадағалау жүйесінің сипаттамасы болады. Өтініш берушіден мемлекеттік тіркеуге рұқсат алуға өтінішті бағалау барысында фармакологиялық қадағалау жүйесінің мастер-файлының көшірмесін таныстыру мақсатында ұсыну қажет болуы мүмкін.

3.7.1.3. Тіркеу куәлігінің ұстаушысы фармакологиялық қадағалау жүйесінің мастер-файлының Қазақстан Республикасында әзірленуін және мемлекеттік тіркеуге өтініш берілген жағдайда мастер-файлдың уәкілетті органдардағы орналасқан жерін тіркеуді қамтамасыз етеді. Фармакологиялық қадағалау жүйесінің мастер-файлында өтініші берілген аумақта осы сәтте қолданылатын фармакологиялық қадағалау жүйесін сипаттайды. Болашақта енгізілетін жүйе компоненттері туралы ақпаратты қосуға болады, бірақ олар енгізілген немесе қолданылатын ретінде емес, жоспарланған ретінде көрсетіледі.

3.7.1.4. Фармакологиялық қадағалау жүйесінің мастер-файлын әзірлеу, ұстау және уәкілетті ұйымға ұсыну жұмыстары үшінші тарапқа тапсырылуы мүмкін, бірақ тіркеу куәлігінің ұстаушысы заңнама талаптарын сақтауға толық жауапкершілікті өзінде қалдырады. Фармакологиялық қадағалау жүйесінің мастер-файлын қолданылатын және қолжетімді жағдайда ұстап тұруды (аудитке және инспекцияға тұрақты қолжетімділік) табыстауға болады, бірақ тұрақты негізде тіркеу куәлігінің ұстаушысының заңнама талаптарына сай келетін деңгейде аталған функцияны орындау жауапкершілігі сақталады.

3.7.1.5. Фармакологиялық қадағалау жөніндегі уәкілетті тұлғаны немесе тиісті байланыс ақпаратын, сонымен қатар фармакологиялық қадағалау жүйесінің мастер-файлы орналасқан жерін ауыстырған жағдайда тіркеу куәлігінің ұстаушысы ұлттық уәкілетті ұйымға тиісті өзгертулерге өтініш(тер) ұсынады.

Тіркеу куәлігінің ұстаушылары да фармакологиялық қадағалау жөніндегі уәкілетті тұлға және фармакологиялық қадағалау жөніндегі уәкілетті тұлғаны мастер-файлының орналасқан мекенжайы туралы ақпараттың жаңарып тұруын қамтамасыз етеді.

3.7.2. Уәкілетті орган, уәкілетті ұйым

3.7.2.1. Уәкілетті орган тіркеу куәлігінің ұстаушыларының фармакологиялық қадағалау жүйесін бақылауды қамтамасыз етеді. Фармакологиялық қадағалау жүйесінің толық мастер-файлы кез келген уақытта уақытта сұралуы мүмкін, мысалы, тіркеу куәлігінің ұстаушысының фармакологиялық қадағалау жүйесі және/немесе профиле безопасности дәрілік препараттың қауіпсіздік бейіні бойынша мәселелер туындаған жағдайда немесе инспекцияға дайындық кезінде. Фармакологиялық қадағалау жүйесі бойынша қысқаша ақпараттағы немесе фармакологиялық қадағалау жүйесінің мастер-файл мазмұнындағы өзгерістер туралы ақпаратты да жоспарлау және инспекция жүргізу барысында пайдаланады.

3.7.2.2. Уәкілетті ұйым тіркеу куәлігінің ұстаушыларының фармакологиялық қадағалау жүйелері туралы ақпаратын басқа Мемлекеттердің уәкілетті органдарымен алмастырады, заңнаманың немесе нұсқаулықтардың талаптарына сақтаумау туралы, оған қоса фармакологиялық қадағалау жүйесінің мастер-файл және фармакологиялық қадағалау жүйесінің талаптарын сақтамау туралы хабарлайды.

3.8. Фармакологиялық қадағалау жүйесінің мастер-файлының қолжетімділігі

3.8.1. Фармакологиялық қадағалау жүйесінің мастер-файлы фармакологиялық қадағалау жөніндегі уәкілетті тұлға үшін қолданылатын және қолжетімді күйде ұстайды. Бұрын хабарлама жасалған ба, жоқ па, оған қарамастан инспекция үшін фармакологиялық қадағалау жүйесінің мастер-файлына тұрақты қолжетімділік қамтамасыз етіледі.

3.8.2. Тіркеу куәлігінің ұстаушысы сұраным бойынша фармакологиялық қадағалау жүйесінің мастер-файлының көшірмесін ұстайды және ұсынады. Тіркеу куәлігінің ұстаушысы уәкілетті ұйымнан сұраным алғаннан кейін 7 күннен кешіктірмей мастер-файлдың көшірмесін ұсынады. Фармакологиялық қадағалау жүйесінің мастер-файлы жеңіл оқылатын электрондық форматта немесе анық құрылымдалған баспалық көшірмеде ұсынылады.

3.8.3. Егер фармакологиялық қадағалау жүйесінің сол бір мастер-файлын бірден астам тіркеу куәлігінің ұстаушысы пайдаланады (фармакологиялық қадағалаудың жалпы жүйесін пайдаланған жағдайда), фармакологиялық қадағалау жүйесінің тиісті мастер-файлы олардың әрбірі үшін тіркеу куәлігінің ұстаушыларының әрбірінде уәкілетті органнан сұраным алғаннан кейін 7 күннен кешіктірмей мастер-файлды ұсыну мүмкіндігі болатындай түрде қолжетімді.

3.8.4. Фармакологиялық қадағалау жүйесінің мастер-файлы мемлекеттік тіркеу алуға жаңа өтініштерді бағалау барысында сұралмайды (яғни, дәрілік препаратты тіркегенге дейін), бірақ айрықша жағдайларда, атап айтқанда фармакологиялық қадағалаудың жаңа жүйесін енгізгенде немесе дәрілік препараттың қауіпсіздігі бойынша не фармакологиялық қадағалау бойынша нормативтік талаптарға сәйкестік бойынша мәселелер анықталғанда сұрастырылады.

4. Фармакологиялық қадағалау жүйесін инспекциялау

4.1. Кіріспе

4.1.1. Тіркеу куәлігі ұстаушыларының фармакологиялық қадағалау бойынша талаптар мен міндеттемелерді сақтағанын растау мақсатында Қазақстан Республикасының уәкілетті органы тіркеу куәлігі ұстаушыларының немесе тіркеу куәлігі ұстаушысы фармакологиялық қадағалау бойынша міндеттемелерді орындау үшін қатыстырған өзге ұйымдардың фармакологиялық қадағалауы бойынша инспекциялар жүргізеді. Фармакологиялық қадағалау бойынша инспекцияларды орынжайларды тексеру, тіркеу куәлігі ұстаушыларының немесе тіркеу куәлігі ұстаушысы фармакологиялық қадағалау бойынша міндеттемелерді орындау үшін қатыстырған өзге ұйымдардың фармакологиялық қадағалау жүйесінің материалдарымен, құжаттарымен және мастер-файлымен танысу үшін уәкілетті орган тағайындаған инспекторлар жүргізеді. Тіркеу куәлігі ұстаушылары уәкілетті органның талабы бойынша инспекция жүргізу туралы хабарландыру үшін пайдаланылатын фармакологиялық қадағалау жүйесінің мастер-файлын ұсынады.

4.1.2. Фармакологиялық қадағалау жөніндегі инспекцияның мақсаттарына мыналар кіреді:

1) тіркеу куәлігі ұстаушысында қызметкерлердің, жүйелердің, сонымен қатар фармакологиялық қадағалау бойынша өз міндеттерін орындау үшін қажетті орынжайлардың, құралдардың және жабдықтардың бар екендігін растау;

2) инспекцияланушы тарапты халық денсаулығына қауіп төндіруі мүмкін сәйкессіздіктер туралы хабарлау, оларды анықтау, бағалау және тіркеу;

3) инспекция нәтижелерін тіркеу куәлігінің ұстаушысы үшін міндетті әрекеттерге негіздеме ретінде пайдалану, егер осы қажеттілік туындаса.

4.1.3. Уәкілетті орган тіркеу куәлігі ұстаушысының қолданыстағы фармакологиялық қадағалау жүйесін фармакологиялық қадағалаудың заңнама және осы Стандарт талаптарына сәйкестігін тексеру үшін дәрілік препарттарды тіркеу алдында фармакологиялық қадағалау инспекциялар жүргізу құқығына ие. Уәкілетті орган жоспарланып отырған инспекция бөлімінде ақпарат алмасу бойынша және жүргізіліп кеткен инспекциялардың нәтижелерінің өзара әрекеттесуін жүзеге асырады.

4.1.4. Фармакологиялық қадағалау бойынша инспекциялау бағдарламаларына қауіптерге негізделген тәсілдерге сәйкес жоспарлы инспекциялар, сонымен қатар нақты бір дәрілік препаратты фармакологиялық қадағалау бойынша функцияларды орындауға ықпал етуі мүмкін болжамды сәйкессіздіктер мен потенциалды қауіптерді бағалау мақсатында жүзеге асырылатын жоспардан тыс инспекциялар кіреді.

4.1.5. Инспекция нәтижелері заңнама және фармакологиялық қадағалау бойынша тиісті практика талаптарының анықталған орындамауы бойынша өз комментарийлерін айтуға мүмкіндік алатын инспекцияланатын субъектіге ұсынылады. Тіркеу куәлігі ұстаушысы түзету және алдын алу шараларын әзірлеп, енгізу арқылы анықталған сәйкессіздіктерді уақытында жойып отырады.

4.1.6. Инспекция нәтижесінде тіркеу куәлігі ұстаушысының фармакологиялық қадағалау бойынша міндеттерді орындамағаны анықталған жағдайда уәкілетті орган басқа мемлекеттерге анықталған құқық бұзушылық туралы хабарлайды. Қажет жағдайда уәкілетті орган тіркеу куәлігі ұстаушысына оңтайлы, сай келетін және тежеулі жаза қолданылуын қамтамасыз ету үшін қажетті шаралар қабылдайды. Фармакологиялық қадағалау шеңберінде инспекция жүргізу және оның нәтижелері, сонымен қатар алдағы бақылау және салдарын бағалау туралы ақпарат уәкілетті органның веб-сайттарында орналастырылады.

4.2. Құрылымдар және процесстер

4.2.1. Инспекция типтері

4.2.1.1. Тұтастай және жеке дәрілік препараттар бойынша фармакологиялық қадағалау жүйесінің инспекциялары

4.2.1.1.1. Фармакологиялық қадағалау жүйесі шеңберіндегі инспекциялары инспекциясы қолда бар рәсімдерді, жүйелерді, қызметкерлерді, орынжайлар мен жабдықтарды бағалауға және талдауға, сонымен қатар оларды заңнамамен және фармакологиялық қадағалау бойынша тиісті практикамен белгіленген фармакологиялық қадағалау бойынша міндеттемелерге сәйкестігін анықтауға бағытталған. Аталған талдауды орындау барысында фармакологиялық қадағалау жүйесі жұмысын көрсету және тексеру үшін дәрілік препарттардың нақты үлгілері пайдаланылады.

4.2.1.1.2. Белгілі бір дәрілік препаратқа қатысты фармакологиялық қадағалау бойынша функциялардың орындалуын бағалауға бағытталған инспекциялар нақты бір дәрілік препаратпен байланысты іс-шараларды және құжаттаманы бағалауға және талдауға бағытталған. Инспекцияланатын дәрілік препаратқа қатысты функцияларды орындағанда пайдаланылатын фармакологиялық қадағалаудың жалпы жүйесінің белгілі бір аспектілері де дәрілік препартпен байланысты фармакологиялық қадағалау бойынша инспекция шеңберіндегі бағалауға жатуы мүмкін.

4.2.1.2. Фармакологиялық қадағалау бойынша жоспарлы және жоспардан тыс инспекциялар

4.2.1.2.1. Фармакологиялық қадағалау бойынша жоспарлы инспекциялар алдын ала құрастырылған инспекция бағдарламасына сәйкес орындалады. Фармакологиялық қадағалау жүйесінің қызмет етуін бақылау бойынша іс-шараларды жоспарлауды оңтайландыру мақсатында тиісті міндеттемелерді орындамаудың потенциалды қауіптерін бағалауға негізделген тәсілді қолдану ұсынылады. Жоспарлы инспекциялар деген жүйелі инспекциялар, бірақ фармакологиялық қадағалау жүйесінің қызмет етуін тексеру және оның тиімді қызмет етуін және талаптарға сәйкестігін іс жүзінде дәлелденуін алу үшін

үлгілер ретінде бір немесе бірнеше нақты дәрілік препаратты таңдауға болады. Стандартты инспекция бағдарламасына, мысалы, сарапшылар анықтаған нақты мәселелер бойынша жағдайдың бағалануын қрсуға болады.

4.2.1.2.2. Фармакологиялық қадағалау бойынша жоспардан тыс инспекциялар бастама факторды (жүйелі проблемалар) анықтаған жағдайда жүргізіледі және бұл ретте инспекция анықталған проблеманы зерттеудің және бағалаудың ең тиімді тәсілі ретінде қарастырылады. Жоспардан тыс инспекциялар фармакологиялық қадағалаудың нақты процесстерін бағалауға бағытталған немесе оған анықталған проблеманы (мәселелерді) және олардың нақты дәрілік препаратқа ықпалын зерттеу кіреді. Белгілі бір жағдайларда, анықталған бастама проблемаға сәйкес фармакологиялық қадағалау жүйесінің толық бағалануы арқылы инспекция жүргізілуі мүмкін. Жоспардан тыс инспекциялар төменде көрсетілген бастама факторлардың бірі немесе бірнешеуі анықталғанда орындалады:

1) дәрілік препараттың пайда-қауіп арақатынасына қатысты:

инспекция жүргізу арқылы жүйені әрі қарай бағалау қажет болып есептелсе пайда-қауіп арақатынасының өзгеруі;

орындаудағы кідіріс, немесе қауіпті анықтау немесе пайда-қауіп арақатынасының өзгеруі туралы хабарлау рәсімін тиісінше орындамау, немесе аталған рәсімді орындамау;

фармакологиялық қадағалау проблемалары бойынша ақпаратты ұлттық уәкілетті органдарды алдын ала немесе бір уақытта хабарландырусыз бұқаралық ақпарат құралдарына ұсыну;

фармакологиялық қадағалау бойынша қызметке ұлттық уәкілетті органдардың мониторингісі барысында анықталған заңнама талаптарын немесе дәрілік препарттың қауіпсіздігін қамтамасыз ету бойынша міндеттемелерді орындамау;

уәкілетті органдарды алдын ала хабарландырусыз дәрілік препаратты тоқтату немесе алып тастау;

2) ақпарат ұсыну бойынша міндеттемелер (шұғыл және кезеңдік):

қолданыстағы заңнама талаптарына сәйкес қауіпсіздік бойынша ақпаратты ұсынудағы кідіріс немесе олқылықтар;

ұсынылатын ақпарат сапасының төмендігі немесе толық еместігі;

ұсынылатын ақпарат пен басқа да ақпарат көздері арасындағы сәйкессіздіктер;

3) уәкілетті органнан, уәкілетті ұйымнан түскен сұранымдар:

уәкілетті органдар көрсеткен мерзімде сұралған ақпаратты немесе деректерді ұсынудан бас тарту;

ақпарат ұсыну туралы уәкілетті органдардан түскен сұранымдар бойынша деректердің сапа төмендігі немесе дұрыс ұсынылмауы;

4) міндеттемелерді орындау:

қауіптерді басқару жоспары шеңберіндегі міндеттемелердің жағдайы немесе орындалуы бойынша алаңдаушылық;

мемлекеттік тіркеу туралы куәлік берілу кезінде анықталған өнімнің қауіпсіздігін мониторингілеуге қатысты нақты міндеттемелердің кідіруі немесе орындалмауы;

нақты міндеттемелер ретінде сұралған есептер сапасының төмендігі;

5) инспекциялар:

түзету және алдын алу шараларын енгізу кезіндегі кідірістер немесе дұрыс орындалмауы;

басқа заңнама талаптарын немесе инспекция түрлерін (Тиісті клиникалық практика (GCP), Тиісті өндірістік практика (GMP), Тиісті зертханалық практика (GLP) және Тиісті дистрибьюторлық практика (GDP) орындау кезінде алынған дәрілік препарттың қауіпсіздігін қамтамасыз ету бойынша міндеттемелерді орындамау туралы ақпарат;

жүйенің сәйкессіздігін анықтауы мүмкін басқа елдердің уәкілетті органдарынан алынған ақпаратты тексеру;

6) өзгелері:

фармакологиялық қадағалау жүйесінің мастер-файлын қарастыру кезінде анықталған проблемалар;

басқа ақпарат көздері немесе шағымдар.

4.2.1.3. Тіркеуге дейінгі инспекциялар

4.2.1.3.1. Фармакологиялық қадағалау жүйесінің тіркеуге дейінгі инспекциялары тіркеу куәлігі берілгенге дейін орындалады. Аталған инспекциялардың мақсаты өтініш беруші ұсынған жүей сипаттамасына сәйкес қызмет ететін немесе жоспарланып отырған фармакологиялық қадағалау жүйесін зерттеу.

Фармакологиялық қадағалау жүйесінің тіркеуге дейінгі инспекциялары міндетті емес, бірақ белгілі бір жағдайларда талап етілуі мүмкін. Тіркеуге дейін инспекциялар жүргізу туралы сұраным принциптері ертерек анықталады және мемлекеттік тіркеу туралы куәлік беруді тежеуі мүмкін негізделмеген инспекциялаудың себебі болып табылмайды. Тіркеуге дейінгі инспекцияларды орындаудың мақсатқа сәйкестігін немесе негізділігін қарастыру кезінде келесі факторларды ескеру керек:

1) өтініш беруші Қазақстан Республикасы аумағында қолдағы фармакологиялық қадағалау жүйесімен бұрын жұмыс істемеген немесе фармакологиялық қадағалаудың жаңа жүйесін құру сатысында болып табылады;

2) тіркеу куәлігінің ұстаушысының фармакологиялық қадағалау жүйесінің талаптарын орындау бойынша сөгісі болуына қатыс ақпарат (мысалы, алдыңғы инспекциялар тарихы немесе басқа елдердің уәкілетті органдарынан алынған сәйкессіздіктер туралы хабарлама (ақпарат) болуы. Егер тіркеу куәлігінің ұстаушысында фармакологиялық қадағалау жүйесінің қолданыстағы талаптарға елеулі және (немесе) тұрақты сәйкессіздіктер тарихы бар, онда фармакологиялық қадағалау жүйесінің тіркеуге дейінгі инспекциясы фармакологиялық қадағалау жүйесі мемлекеттік тіркеу туралы жаңа куәлік берілгенге дейін тиісті түрде түзетілгенін (жетілдірілгенін) растау механизмдердің бірі болуы мүмкін;

3) белгілі бір дәрілік препараттардың қауіпсіздігіне қатысты нақты проблемаларға байланысты тіркеу куәлігінің ұстаушысы тарапынан мүмкіндікті бағалау қажет деп танылуы мүмкін:

1) нақты дәрілік препаратқа байланысты қауіптерді барынша азайту бойынша іс-шараларды жүзеге асыру ;

2) белгіленуі мүмкін дәрілік препараттарды қолданудың қауіпсіздігі бойынша ерекше талаптарды тиісінше орындау; немесе

3) қауіпсіздік профиліне қатысты қауіптенуді туындататын дәрілік препаратты рутиндік фармакологиялық қадағалау шеңберіндегі рәсімдерді тиісінше орындау.

Тіркеуге дейінгі инспекцияны орындау бойынша шешімдер қабылдауға нақты дәрілік препараттарды және жүйеге қатысты мәселелерді кешенді бағалау арқылы қауіптерді бағалау кіреді.

4.2.1.3.2. Фармакологиялық қадағалау жүйесінің тіркеуге дейінгі инспекциялары нәтижесінде фармакологиялық қадағалау заңнамасымен және тиісті практикасымен белгіленген фармакологиялық қадағалау жүйесінің талаптарына орындауға тіркеу куәлігі ұстаушысының қабілетіне байланысты алаңдаушылық туындаған жағдайда уәкілетті орган келесі шараларды ұсынуы мүмкін:

1) мемлекеттік тіркеу туралы куәлік беруден бас тарту;

2) критикалық сәйкессіздіктердің жойылғанын және ұсынымдардың орындалғанын растау мақсатында мемлекеттік тіркеу туралы куәлік берілгенге дейін қайталама инспекция жүргізу;

3) ерте тіркеуден кейінгі кезеңде фармакологиялық қадағалау жүйесіне инспекция жүргізу ұсынысымен мемлекеттік тіркеу туралы куәлік беру.

4.2.1.4. Тіркеуден кейінгі инспекциялар

Фармакологиялық қадағалау жүйесінің тіркеуге дейінгі инспекциялары мемлекеттік тіркеу туралы куәлік берілгеннен кейін жүргізіледі және тіркеу куәлігі ұстаушысының фармакологиялық қадағалау бойынша өз міндеттемелерін орындауын бағалауға арналған.

4.2.1.5. Хабарланған және шұғыл инспекциялар

Фармакологиялық қадағалау жүйесінің көптеген инспекциялары хабарланады, бұл инспекцияланатын тараптың инспекция жүргізу кезінде тиісті тұлғалардың қатысуын қамтамасыз ету қажеттілігі туралы хабарлама алуын қарастырады. Бірқатар жағдайларда шұғыл инспекциялар жүргізу немесе инспекция жүргізу қарсаңында инспекцияланатын тараптың хабарламасын орындау мақсатқа сәйкес болып табылады (мысалы, егер хабарлама инспекция мақсаттарына қауіп төндіруі мүмкін болса немесе егер инспекция қауіпсіздік қатеріне байланысты шұғыл себептер бойынша аз мерзімде жүргізілетін болса).

4.2.1.6. Қайталама инспекциялау

Қайталама инспекция фармакологиялық қадағалау жүйесінің жоспарлы инспекциялары бағдарламасы шеңберінде тұрақты негізде жүргізіледі. Қайталама инспекцияның басымдықтарын анықтау мақсатында қауіп факторлары бағаланады. Қайталама инспекция ерте кезеңде сәйкессіздіктердің біршама мөлшері анықталған және ескертулерді жоюға бағытталған әрекеттер мен шаралардың тиісті орындалуын растау және фармакологиялық қадағалау жүйесінің міндеттемелерін тұрақты орындауды және талаптарын сақтауды бағалау, оның ішінде фармакологиялық қадағалау жүйесіндегі өзгерістерді бағалау талап етілген жағдайда жүргізілуі мүмкін. Қайталама инспекция ерте кезеңде сондай-ақ инспекцияланушы

тараптың бұрынғы инспекцияның нұсқамасы бойынша тиісті түзету және алдын алу шараларын орындамағаны туралы ақпарат болған жағдайда алдыңғы инспекцияны орындағаннан кейін дереу жүргізу мақсатқа сай.

4.2.1.7. Дистанциялық инспекциялар

Бұл инспекторлар тіркеу куәлігі ұстаушысының орынжайында немесе фармакологиялық қадағалау бойынша функциялар орындау құқығы берілген өзге ұйымдардың территориясында болмай жүргізетін фармакологиялық қадағалау жүйесінің инспекциялары. Аталған инспекцияны жүргізу үшін Интернет немесе телефон сияқты байланыс құралдары пайдаланылуы мүмкін. Инспекциялардың осындай типі айрықша жағдайлар уақытында орында инспекция жүргізуде логистикалық қиындықтар туындаған жағдайда да пайдаланылуы мүмкін. Инспекторлардың қалауы бойынша дистанциялық инспекциялар жүргізу туралы шешімді инспекция жүргізуге тапсырма беретін уәкілетті органмен келісу керек. Дистанциялық инспекцияның логистикалық аспектілерін тіркеу куәлігінің ұстаушысымен келісу керек. Дистанциялық инспекция орындау барысында фармакологиялық қадағалау жүйесін бағалауды оларды жүзеге асыру орнында тікелей талап ететін мәселелер анықталған жағдайда инспекциялау орнына бару арқылы инспекция жүргізу туралы шешім қабылданады.

4.2.2. Инспекциялар жоспарлау

4.2.2.1. Фармакологиялық қадағалау жүйесінің инспекцияларын жоспарлау халық денсаулығын қорғаудың жоғарғы деңгейін бақылау және қамтамасыз ету бойынша жүзеге асырылатын қызмет шеңберінде ресурстарды оңтайлы пайдалану мақсатында қауіптерді бағалауға бағытталған жүйелі тәсілге негізделеді. Қауіптерге негізделген инспекцияларды жоспарлау тәсілі фармакологиялық қадағалау инспекцияларын инспекциялау жиілігін, бағытталуын және көлемін анықтауға мүмкіндік береді.

4.2.2.2. Уәкілетті органдардың фармакологиялық қадағалау жүйесін инспекциялау бағдарламаларын әзірлеу кезінде келесі факторлар назарға алынуы мүмкін:

1) инспекциямен байланысты факторлар:

алдыңғы фармакологиялық қадағалау инспекциялары немесе инспекцияның басқа түрлері нәтижелері бойынша сәйкессіздіктерді анықтау тарихы (GCP, GMP, GLP және GDP);

алдыңғы инспекция нәтижесінде инспекторлар немесе сарапшылар ұсынған қайталама инспекцияның датасы;

2) дәрілік препараттармен байланысты факторлар:

фармакологиялық қадағалау қосымша шаралар немесе қауіптерді барынша азайтуға бағытталған шаралар тағайындалған дәрілік препаратты тіркеу;

қауіпсіздік бойынша тіркеуден кейінгі зерттеулер жүргізу немесе қосымша мониторинг тағайындалған дәрілік препаратты тіркеу;

сатылым көлемі үлкен дәрілік препартты тіркеу және жеткізу, яғни пациенттердің үлкен популяциясына потенциалды маңызды әсерімен;

Қазақстан Республикасының нарығында баламаларының жеткілікті мөлшері жоқ дәрілік препарат(-тар);

3) тіркеу куәлігінің ұстаушысымен байланысты фкторлар:

фармакологиялық қадағалау жүйесінің инспекциясына кезікпеген тіркеу куәлігінің ұстаушысы;

Қазақстан Республикасының нарығы айналысында көптеген дәрілік препараттары бар тіркеу куәлігінің ұстаушысы;

бұрын Қазақстан Республикасы аумағында мемлекеттік тіркеу туралы куәлігі болмаған тіркеу куәлігінің ұстаушысы;

Қазақстан Республикасының және өзге елдердің уәкілетті органдары, сонымен қатар дәрілік препараттар айналысын реттеудің басқа салаларындағы (яғни GCP, GMP, GLP және GDP) уәкілетті органдар тарапынан алынған дәрілік препараттардың қауіпсіздігі бойынша заңнама талаптарын орындауға және/немесе проблемаларға қатысты негативті ақпарат;

қосылу және құрамына кіру сияқты тіркеу куәлігі ұстаушысының ұйымдық құрылымындағы өзгерістер;

4) фармакологиялық қадағалау жүйесімен байланысты факторлар:

фармакологиялық қадағалау бойынша қызметті жүзеге асыру бойынша мердігер ұйымы бар тіркеу куәлігінің ұстаушысы (в части функций УЛФ в Республике Казахстан, представления отчетов по безопасности и т.д.) және/немесе фармакологиялық қадағалау бойынша қызметті жүзеге асырға қатыстырылған бірнеше ұйым;

соңғы инспекция сәтінен УЛФ алмастыру;

дәрілік препараттардың қауіпсіздігі бойынша дерекқор(лар)дағы өзгерстер, оларға дерекқордың өзінің немесе өзара байланысатын дерекқорлардың өзгерістері, дерекқорды валидациялау статусы, сонымен қатар жіберілген немесе көшірілген деректер туралы ақпарат кіруі мүмкін;

фармакологиялық қадағалау бойынша қызмет жеткізушілерімен шарттық қатынастардағы немесе фармакологиялық қадағалау бойынша функцияларды орындау орындарындағы өзгерістер;

фармакологиялық қадағалау жүйесінің мастер-файлын басқаруды табыстау немесе тапсыру.

4.2.2.3. Уәкілетті орган, уәкілетті ұйым қауіптерді бағалау тәсілі негізінде инспекциялар жоспарлау мақсатында тіркеу куәлігі ұстаушыларынан талап етілетін ақпаратты сұрастырады, егер жоспарлау сәтінде қолжетімсіз болып табылса.

4.2.3. Инспекцияланатын объектілер

Фармакологиялық қадағалау бойынша шараларды толығымен немесе ішінара жүзеге асыратын кез келген тарап тіркеу куәлігі ұстаушысының атынан немесе онымен бірге тіркеу куәлігі ұстаушысының фармакологиялық қадағалау бойынша міндеттемелерді тиісінше орындау және заңнама талаптарын сақтау қабілетін растау бойынша инспекциялануы мүмкін. Инспекциялауға арналған объектілер Қазақстан Республикасының территориясында немесе одан тыс орналасуы мүмкін. Қазақстан Республикасынан тыс объектілерді инспекциялау фармакологиялық қадағалаудың бас орталығы, дерекқорлар және/немесе фармакологиялық қадағалау бойынша орындалатын қызмет Қазақстан Республикасынан тыс орналасқан болса орынды болуы мүмкін. Инспекцияланатын объектілер типі және саны инспекцияның басты мақсаттарына жетудің кепілдігі үшін тиісті түрде таңдалады.

4.2.4. Инспекция көлемі

Инспекция көлемі инспекция мақсатына, Уәкілетті органның жүргізген алдыңғы инспекциялардың қамтуына, сонымен қатар инспекция типіне байланысты. Инспекция көлемін дайындау кезінде мыналар ескеріледі:

1) фармакологиялық қадағалау жүйесінің мастер-файлында ұсынылған ақпарат;

2) фармакологиялық қадағалау жүйесінің қызмет етуі туралы ақпарат, мысалы уәкілетті органда бар жүйенің сәйкестігі туралы деректер;

3) инспекцияны бастамалаудың нақты факторлары (2.1.2 бөлім);

4.2.4.1. Фармакологиялық қадағалаудың стандартты инспекциялары

Фармакологиялық қадағалаудың стандартты инспекциялары процессінде фармакологиялық қадағалау және фармакологиялық қадағалаудың тиісті практикасы бойынша нормативтік талаптарды (реттеу нормалар) сақтауы тексеріледі. Егер қолданылатын болса инспекциялауға келесі жүйе элементтерін бағалау кіреді:

1) дәрілік препаратқа жағымсыз реакциялар туралы жеке хабарламалармен (ИСНР) жұмыс істеу рәсімдері:

барлық дереккөз түрлерінен, фармакологиялық қадағалау жүйесі шеңберіндегі объектілер мен ұйымдардан, оның ішінде тірку куәлігі ұстаушылары үшін фармакологиялық қадағалау бойынша міндеттемелерді келісім-шарт негізінде орындайтын ұйымдардан, сонымен қатар фармакологиялық қадағалау жүйесіне қатысы жоқ өзге де ұйым бөлімшелерінен алынған хабарламаларды жинау, алу және алмастыру;

бағалау, оның ішінде хабарлама ұсынған тұлғалардың бағалауын алу механизмдері және оларды тіркеу рәсімі; пайдаланылатын терминология; күрделілік, күтушілік және себеп-салдарлық бағалау;

алдағы қадағалау нәтижелерін және шешімдерді тіркеу, мысалы, дәрілік препараттың жүктілік кезеңіндегі ұрыққа әсері етуі бойынша шешімі және медицинское пациенттер тарапынан алынған хабарламаларды медициналық тұрғыдан растау;

жағымсыз реакциялар туралы жеке хабарламалардың түрлі типтерін тиісті құзыретті органдарға ұсыну бойынша заңнама талаптарын орындау;

жағымсыз реакциялар туралы жеке хабарламаларды құжаттау және мұрағаттау жүргізу;

2) қауіпсіздік бойынша кезеңдік есептер (ПО2) (егер қолданылса):

кіргізілген деректердің толықтығы және сенімділігі, кіргізілмеген деректерге жататын шешімдердің негізділігі;

қауіпсіздік профилін өзгерту бойынша мәселелер шешу, тиісті анализдер мен шаралар ұсыну;

заңнама талаптарына сәйкес ресімдеу;

ұсыну уақыттылығы;
3) қауіпсіздік профилін үздіксіз бағалау:
сигналды анықтауға арналған ақпараттың барлық көздерін пайдалану;
ақпаратты талдау әдістемесін дұрыс қолдану;
тексеру рәсімдердің және алдағы әрекеттердің сәйкестігі, мысалы, деректерді талдағаннан кейін ұсынымдар енгізу;
қауіптерді басқару жоспарын немесе басқа да міндеттемелерді жүзеге асыру;
уәкілетті органның толық және дәл деректерді уақытында анықтауы және ұсынуы, атап айтқанда деректердің нақты сұранымына жауап ретінде;
бекітілген өзгерістерді қауіпсіздікке қатысты хабарламаға және дәрілік препарат туралы ақпаратқа қосу;
4) интервенциялық (қажет болғанда) және интервенциялық емес клиникалық зерттеулер/сынақтар:
Қазақстан Республикасының заңнама талаптарына сәйкес күдікті елеулі күтілмеген жағымсыз реакциялар туралы хабарлама ұсыну;
интервенциялық (қажет болғанда) және интервенциялық емес клиникалық зерттеулер/сынақтар барысында анықталған жағымсыз реакция жағдайларын алу, тіркеу және бағалау;
зерттеу/сынақ және Қазақстан Республикасының заңнама талаптарына сәйкес есептер түрінде дәрілік препараттардың қауіпсіздігі туралы тиісті ақпарат нәтижелерін ұсыну;
қауіпсіздік бойынша анықталмалық ақпараттың тиісті таңдауы, зерттеуші брошюраларындағы ақпараттың немесе пациент үшін қауіпсіздік туралы ақпараттың өзекті деңгейін ұстап тұру;
зерттеу/сынақ деректерін дәрілік препараттың қауіпсіздік профилін ағымдық бағалауға қосу;
5) фармакологиялық қадағалау жүйесінің рәсімдері:
УЛФ рөлі мен міндеттері, мысалы, фармакологиялық қадағалаудың сапасы жүйесіне фармакологиялық қадағалау жүйесінің мастер-файлына, тиімділік көрсеткіштеріне және жүйе индикаторларына, аудиттер мен инспекциялар бойынша есептерге қолжетімділігі, сонымен қатар олардың сәйкестікті жақсартау бойынша шаралар қабылдау қабілеті;
фармакологиялық қадағалау жүйесіне қатысты тіркеу куәлігі ұстаушысының рөлі мен міндеттері;
фармакологиялық қадағалау жүйесінің мастер-файлындағы ақпараттың дәлдігі, толықтығы және өзекті деңгейін ұстап тұру;
қызметкерлердің дайындық, біліктілік және тәжірибе деңгейінің спасы және сәйкестігі;
фармакологиялық қадағалау жүйесіне қатысты сапа жүйесін, оның ішінде сапаны бақылау және сапаны қамтамасыз ету процессін орындауды қамту және сәйкестігі;
пайдаланылатын нақты бір функцияларды орындау үшін компьютерленген жүйелердің жарамдылығы;
фармакологиялық қадағалауды жүргізу бойынша міндеттмелер мен шараларды тиісті түрде сипаттайтын барлық қатысушы тараптармен шарттар және келісімдер, сонымен қатар оларды тиісті түрде орындау.
Инспекцияға қауіптерді барынша азайтудың жүзеге асырылатын шаралардың белгіленген талаптарға сәйкестігін бағалау кіруі мүмкін.
4.2.4.2 Жоспардан тыс инспекциялар
Жоспардан тыс инспекциялар көлемі оның тағайындалу себебіне байланысты. Жүйенің бағаланатын аспектілері қатарына 4.2.4.1 тармағында тізілгендер кіруі мүмкін, сонымен қатар:
нақты бір дәрілік препаратпен байланысты мәселелер бойынша УЛФ тартылуы және хабардарлығы;
инспекцияны бастамалаудың нақты факторымен және/немесе дәрілік препаратпен байланысты шешімдер қабылдау процессін, рәсімдерін терең зерттеу, шараларды хабарлау және жүзеге асыру.
4.2.4.3 Қайталама инспекциялар
4.2.4.3.1. Қайталама инспекцияжүргізу жұмыстарының көлемін анықтай отырып келесі аспектілерді ескеру керек:
1) жүй жағдайын және/немесе алдыңғы фармакологиялық қадағалау инспекциясының нәтижелері бойынша әзірленген түзету және алдын алу шаралары жоспарын талдау;
2) соңғы фармакологиялық қадағалау инспекциясынан беру фармакологиялық қадағалау жүйесіне енгізілген маңызды өзгерістерді талдау (мысалы, фармакологиялық қадағалау дереккорының өзгеруі, компанияның бірігуі немесе жұтылуы, қызметтің келісімшарттық түріндегі маңызды өзгерісі, УЛФ алмастыру);

3) тіркеу куәлігінің ұстаушысы ұсынған немесе алдыңғы инспекцияның инспекциялау көлеміне кіргізілмеген ақпаратты бағалау нәтижесінде анықталған нақты бір дәрілік препаратқа қатысты процесстерді және/немесе мәселелерді талдау.

4.2.4.3.2. Қайталама инспекцияның көлемі алдыңғы инспекциялардың нәтижелерімен анықталады және бірқатар факторларды (мысалы, алдыңғы инспекция жүргізу датасынан бастап уақыт, алдыңғы инспекция көлемі, егер қолданылса) ескере отырып кеңеюі мүмкін.

4.2.5 Инспекция процессі

4.2.5.1. Фармакологиялық қадағалау инспекциялары олар туралы есептер жоспарлайды, үйлестіреді, жүргізеді және ұсынады, ескертулердің орындалғанын бақылайды және Қазақстан Республикасының территориясында орындалатын инспекция рәсімдеріне сәйкес құжаттайды. Инспекция жүргізудің жетілуіне және үйлесуіне ұлттық уәкілетті орган инспекцияларының келісілген процесстері және рәсімдері, біріккен тексерістері, тәжірибе алмасуы және оқытуы ықпал ететін болады.

4.2.5.2. Фармакологиялық қадағалау жүйесінің инспекциялар бойынша рәсімдеріне келесі процесстер кіреді:

1) ақпарат алмасу;

2) инспекциялар жоспарлау;

3) тіркеуге дейінгі инспекциялар;

4) Қазақстан Республикасындағы фармакологиялық қадағалау жүйесінің инспекцияларын үйлестіру;

5) үшінші елдің инспекциясын үйлестіру (оның ішінде үшінші елдердегі мердігерлердің инспекциялары);

6) фармакологиялық қадағалау жүйесінің инспекцияларын дайындау;

7) фармакологиялық қадағалау жүйесінің инспекцияларын жүргізу;

8) фармакологиялық қадағалау жүйесінің инспекциялары бойынша есептілік және кезекті бақылау;

9) фармакологиялық қадағалау жүйесінің инспекцияларын және алынған нәтижелерді хабарлау және оның басымдығы;

10) фармакологиялық қадағалау жүйесінің инспекцияларының нәтижесінде алынған құжаттарды есепке алу және мұрағаттау;

11) шұғыл инспекциялар;

12) фармакологиялық қадағалау заңнамасының және тиісті практикасының талаптарын елеулі орындамаған жағдайдағы санкциялар және уәкілетті/мәжбүрлеу шаралары;

13) фармакологиялық қадағалау жүйесінің инспекция жасайтын инспекторларды дайындау және жұмыс тәжірибесімен алмасу бойынша ұсынымдар.

4.2.5.3. Қажет жағдайда жаңа рәсімдер әзірлеу қамтамасыз етіледі.

4.2.6 Инспекцияның ескертулерін орындауды бақылау

Инспекция жүргізу барысында фармакологиялық қадағалау бойынша міндеттемелерді орындамау анықталса түзету және алдын алу әрекеттерінің жоспарын толық орындағанға дейін кезекті бақылауды белгілеу қажет болады. Төменде көрсетілген бақылау тәсілдерін ескеру керек:

1) тіркеу куәлігінің ұстаушысының түзету және алдын алу әрекеттерінің жоспарын талдау;

2) қажет жағдайда жұмыс барысы туралы кезеңдік есептерді талдау;

3) түзету және алдын алу әрекеттерінің жоспарының тиісінше орындалуын бағалауға арналған қайталама инспекция;

4) бұрын ұсынылмаған деректерді ұсыну туралы сұраным; өзгерістерді ұсыну (мысалы, дәрілік препарат туралы ақпаратқа); ықпал етуді талдауды ұсыну (мысалы, сигналды анықтау рәсімін орындау кезінде деректерді талдауға бұрын кіргізілмеген талдау нәтижесі);

5) маркетинг қызметі шеңберінде ұсынылатын ақпаатқа және/немесе жарнамалық ақпаратқа өзгертулер енгізуді қоса тиісті түрде хабарлау туралы сұраным;

6) анықталған кемшіліктерді/сәйкессіздіктерді және олардың іс-шаралар жоспарына ықпалын талқылау мақсатында тіркеу куәлігінің ұстаушысымен кездесу туралы сұраным;

7) басқа уәкілетті органдардың инспекция нәтижелерін тапсыру;

8) кемшіліктердің/сәйкессіздіктердің ықпалына және алдағы әрекеттердің нәтижелеріне қарай дәрілік препаратпен байланысты басқа әрекеттер (мұнда кері қайтарулар немесе тіркеу куәлігін немесе клиникалық сынақтар жүргізуге рұқсат берумен байланысты әрекеттер кіруі мүмкін).

4.2.7 Уәкілетті органның әрекеттері мен санкциялары

4.2.7.1. Қазақстан Республикасының заңнамасына сәйкес халық денсаулығын қорғау мақсатында уәкілетті орган тіркеу куәлігі ұстаушыларының фармакологиялық қадағалау бойынша міндеттемелерін орындауларын қамтамасыз етеді. Фармакологиялық қадағалау бойынша талаптардың сақталмауы немесе міндеттемелердің орындамалмауы анықталған жағдайда қабылануы тиіс іс-шара әрбір нақты жағдай бойынша жеке анықталады. Қандай іс-шара қабылданатыны сәйкессіздіктің/орындамаудың халық денсаулығына потенциалды негативті ықпалына байланысты, бірақ сәйкессіздіктің/орындамаудың кез келген жағдайы мәжбүрлік шараларды қолданғанда ескерілуі мүмкін. Қажет жағдайда, уәкілетті орган тіркеу куәлігі ұстаушысына оңтайлы, сай келетін және ұстамды жаза қолданылуын қамтамасыз ету үшін қажетті шаралар қабылдайды.

4.2.7.2. Орындалмаған жағдайында төменде көрсетілген бір немесе бірнеше шара қабылданады:

1) оқыту және көмектесу: уәкілетті ұйым тіркеу куәлігі ұстаушыларының өкілдерімен қарым-қатынасты қамтамасыз етеді (мысалы, жиналыста), чтобы обобщить анықталған сәйкессіздіктерді жалпылау, заңнамалық талаптарды және уәкілетті органның күтуін түсіндіру, сонымен қатар тіркеу куәлігі ұстаушысы ұсынатын түзету және алдын алу шараларын қарауо;

2) құпиялылықты қамтамасыз ету бойынша уағдаластық шеңберінде басқа елдердің уәкілетті органдарына ақпарат ұсынуы;

3) инспекция: міндеттерді орындамайтын/талаптарды сақтамайтын тіркеу куәлігі ұстаушыларын инспекциялау заңнаманы сақтамау/орындамау деңгейін анықтау мақсатында және ары қарай заңнамалық талаптардың сақталғанын/орындалғанын растау мақсатында жүргізіледі;

4) сақтамау/орындамау туралы ескерту-хат, өтініш немесе құқық бұзушылық туралы хабарлама: бұл құжаттарды заңнамалық құжатты немесе бұрмаланған нұсқаулықты көрсете отырып, тіркеу куәлігінің ұстаушыларына олардың фармакологиялық қадағалау бойынша міндеттемелерін немесе олар қарастыруы керек шараларды, сонымен қатар әрі қарайғы сәйкессіздіктердің/бұзушылықтардың алдын алу үшін сәйкессіздіктерді/бұзушылықтарды жою үшін белгіленген мерзімдерді еске сала отырып уәкілетті орган береді;

5) уәкілетті орган фармакологиялық қадағалау бойынша заңнама талаптарын қатаң немесе үнемі бұзатын тіркеу куәлігінің ұстаушыларының тізімін жариялайды;

6) мемлекеттік тіркеу туралы куәлікке немесе мемлекеттік тіркеуге өтінішке қатысты әрекеттер, мысалы:

дәрілік препараттың қауіпсіздік профиліне байланысты шектеулерді шұғыл енгізу;

мемлекеттік тіркеу туралы куәлікті уақытша тоқтату немесе күшін жою;

түзету және алдын алу шараларын жүзеге асыруға дейін мемлекеттік тіркеу туралы куәлік алуға жаңа өтініштерді қарауды уақытша тоқтату;

фармакологиялық қадағалау жүйесінің тіркеуге дейінгі инспекциясын тағайындау;

7) дәрілік препараттарды кері қайтару, мысалы, дәрілік препарат туралы ақпаратқа қауіпсіздік бойынша өте маңызды ескертулер кіргізілмеген жағдайда;

8) маркетингілік немесе жарнамалық ақпаратпен байланысты әрекеттер;

9) хатталмаларға түзетулер енгізу немесе нақты бір дәрілік препараттың қауіпсіздік профилінің өзгеруі анықталған жағдайда клиникалық зерттеулерді/сынақтарды уақытша тоқтату;

10) әкімшілік айыппұлдар, әдетте, бекітілген немесе компанияның кірісіне негізделген немесе күн сайын төленетін айыппұлдар.

4.2.8. Инспекторлардың біліктілігі және оларды оқыту

Фармакологиялық қадағалау жүйесін инспекциялауға қатысатын инспекторлар уәкілетті органның немесе уәкілетті ұйымның мамандары болып табылады. Инспекторларды тағайындау олардың тәжірибесіне және уәкілетті орган белгілеген минималды талаптарға негізделген. Инспекторлар олардың инспекция дайындау және жүргізу үшін қажетті салалардағы құзыреттілігін қамтамасыз етуге, сонымен қатар олар туралы есеп жасау үшін қажет көлемде оқытылады. Олар сондай-ақ фармакологиялық қадағалау процестеріне және талаптарына, тиісті тәжірибелері болмаған жағдайда фармакологиялық қадағалау жүйесінің түрлі аспектілерін бағалауға қабілетті болатындай түрде оқытылады.

4.2.9. Фармакологиялық қадағалау инспекциясы процесінің сапасын басқару

Фармакологиялық қадағалау инспекциясы процесінің сапасын уәкілетті орган реттейді, уәкілетті органның фармакологиялық қадағалау жүйесінің сапасы жүйесі қолданылатын мәселелердің қатарына кіреді, аудиттелуі тиіс.

4.3. Фармакологиялық қадағалау аясындағы ынтымақтастық

4.3.1. Ақпаратты ұжымдық пайдалану

Уәкілетті органдар фармакологиялық қадағалау жүйесінің инспекциясы бойынша ақпарат алмасуды жеңілдету үшін ынтымақтасады, атап айтқанда:

1) инспекциялық ресурстарды пайдалануды оңтайландыру мақсатында басқа елдердің уәкілетті органдары жоспарлаған және жүргізген инспекциялар туралы ақпарат;

2) болашақтағы инспекцияларды белгілеу үшін инспекцияның көлемі туралы ақпарат;

3) инспекция нәтижелері туралы ақпарат, атап айтқанда нәтиже тіркеу куәлігі ұстаушысының фармакологиялық қадағалау бойынша заңнама және фармакологиялық қадағалаудың тиісті практикасының талаптарын орындамау фактісі анықталғаны болып табылған жағдайда. Уәкілетті орган анықталған критикалық және (немесе) елеулі кемшіліктер туралы ақпаратпен, сонымен қатар түзету және алдын алу шараларының және олардың әріқарай бақылануының қысқаша баяндамасымен алмасады.

4.4. Тіркеу куәлігі ұстаушыларының рөлі

Қазақстан Республикасы аумағында тіркелген дәрілік препараттары бар тіркеу куәлігінің ұстаушылары фармакологиялық қадағалау жүйесімен инспекциялануы тиіс. Тіркеу куәлігінің ұстаушылары инспекция орындалуы үшін келесі жауапкершілікте болады:

1) инспекцияға әрқашан дайын, өйткені инспекциялар кенеттен болуы мүмкін.

2) сұраным алғаннан кейін 7 күнтізбелік күннен кешіктірмей инспекторлардың талабымен фармакологиялық қадағалау жүйесінің мастер-файлын жүргізеді және ұсынады.

3) инспекция басталғанға дейін тіркеу куәлігінің ұстаушысымен шарт бойынша келісім-шарт негізінде фармакологиялық қадағалау бойынша функцияларды орындайтын ұйымдарға жатуы мүмкін инспекция үшін таңдалған объектілерден инспекция жүргізуге келісім алуға кепілдік береді.

4) белгіленген мерзімде немесе инспекция жүргізу кезінде инспекцияға дайындық үшін қажетті кез келген ақпаратты және/немесе құжаттаманы инспекторларға ұсыну.

5) фармакологиялық қадағалау бойынша қызметке немесе өзара байланысқан қызметке араласатын тиісті қызметкердің инспекция уақытында болуына және туындаған мәселелерге түсініктеме беруіне кепілдік береді.

6) қатер шегіндегі және/немесе кемшіліктер/сәйкессіздіктер бойынша басымдықтарды белгілей отырып, инспекция уақытында анықталған кемшіліктерді/сәйкессіздіктерді жоюға арналған түзету және алдын алу шаралары жоспарларының тиісінше және уақытында орындалуына кепілдік береді.

4.5. Инспекциялық алымдар

Инспекция жүргізу бойынша алымдар Қазақстан Республикасының заңнамасымен инспекциялар орындау бойынша алымдарды төлеу мәселесін реттеуге сәйкес өндіріледі.4.3. Фармакологиялық қадағалау аясындағы ынтымақтастық

4.3.1. Ақпаратты ұжымдық пайдалану

Уәкілетті органдар фармакологиялық қадағалау жүйесінің инспекциясы бойынша ақпарат алмасуды жеңілдету үшін ынтымақтасады, атап айтқанда:

1) инспекциялық ресурстарды пайдалануды оңтайландыру мақсатында басқа елдердің уәкілетті органдары жоспарлаған және жүргізген инспекциялар туралы ақпарат;

2) болашақтағы инспекцияларды белгілеу үшін инспекцияның көлемі туралы ақпарат;

3) инспекция нәтижелері туралы ақпарат, атап айтқанда нәтиже тіркеу куәлігі ұстаушысының фармакологиялық қадағалау бойынша заңнама және фармакологиялық қадағалаудың тиісті практикасының талаптарын орындамау фактісі анықталғаны болып табылған жағдайда. Уәкілетті орган анықталған критикалық және (немесе) елеулі кемшіліктер туралы ақпаратпен, сонымен қатар түзету және алдын алу шараларының және олардың әріқарай бақылануының қысқаша баяндамасымен алмасады.

5. Фармакологиялық қадағалау жүйесі аудиті

5.1. Құрылымдары мен процестері

5.1.1. Фармакологиялық қадағалау жүйесін аудиттеу және оның мақсаттары

5.1.1.1. Фармакологиялық қадағалау жүйесіне аудит жүргізудің мақсаты фармакологиялық қадағалау жүйесінің сапасын бақылау жүйесін қоса, объективті факторларды талдау және бағалау арқылы фармакологиялық қадағалау жүйесін енгізу және қызмет ету сәйкестігін және тиімділігін растау болып табылады.

5.1.1.2. Аудит қауіптерді басқару, процестерді бақылау және басқару процестерінің жақсаруына ықпал ететін аудит критерийлерін орындау дәрежесін анықтау мақсатында фармакологиялық қадағалау жүйесінің жұмысын сипаттайтын дәйектерді алудың және объективті бағалаудың жүйелі, реттелген, тәуелсіз және құжатталған процесі. Аудиторлық дәйектер жазбалардан, құжаттық растамалардан және аудит критерийлеріне қатысы бар және тексерілетін өзге де ақпараттардан тұрады. Аудит критерийлері тексерілетін тарапқа және оның қызметіне бағалау жүргізілетін қызметті орындау және бақылау стандарттарын көрсетеді. Фармакологиялық қадағалау жүйесіне қатысты аудит критерийлері фармакологиялық қадағалау жүйесіне, оның ішінде фармакологиялық қадағалаудың заңнама және тиісті практика талаптарымен анықталатын фармакологиялық қадағалау бойынша орындалатын рәсімдер сапасының жүйесіне қойылатын талаптарды сипаттайды.

5.1.2. Фармакологиялық қадағалау жүйесін аудиттеудің қауіптерге негізделген тәсілі

Қауіптерге негізделген тәсіл деген қауіп саласында анықтау тәсілін пайдаланатын тәсіл. Қауіптің астарында оның салдарының күрделілігі және/немесе басқа тәсілдермен анықталмау ықтималдылығы ескеріліп, алға қойылған мақсаттарға ықпал ететін оқиғаның болу мүмкіндігі жатыр. Аудиттің қауіптерге негізделген тәсілі ұйымның фармакологиялық қадағалау жүйесі, оның ішінде фармакологиялық қадағалау жүйесінің сапа жүйесі үшін ең жоғарғы қаупі саласына бағытталған. Фармакологиялық қадағалаудың контекстінде ең алдымен халық денсаулығына зиян тигізу қаупі маңызды. Қауіп келесі кезеңдерде бағаланады:

1) нәтижесі жоғарғы басшылық бекіткен аудиттің стратегиясы (ұзақ мерзімді тәсіл) болып табылатын аудитті стратегиялық деңгейде жоспарлау;

2) нәтижесі аудит бағдарламасы, аудит мақсаттарын, сонымен қатар аудиттің қолданылу саласын белгілеу болып табылатын тактикалық деңгейдегі аудитті жоспарлау;

3) нәтижесі жеке аудиторлық тапсырмалар үшін аудит жоспары, қауіптерді бағалау негізінде аудит тапсырмаларының басымдықтарын анықтау, қауіпке негізделген іріктеп зерттеу және тестілеу тәсілдерін пайдалану, қауіптің қатысы деңгейіне сәйкес аудит нәтижелері бойынша есептілік, сонымен қатар аудит бойынша ұсынымдар болып табылатын шұғыл деңгейдегі аудитті жоспарлау.

Қауіпті бағалау ұйымдағы фармакологиялық қадағалау жүйесінің аудиторлық қызметінің стратегиялық, тактикалық және шұғыл жоспарлауы үшін құжатпен ресімделеді.

5.1.2.1 Аудитті стратегиялық деңгейде жоспарлау

5.1.2.1.1. Аудит стратегиясы өткізілуі бір жылдан астам мерзімге, әдетте 2-5 жыл кезеңге жоспарланған аудиторлық шаралар жоспарлауды жоғары деңгейде анықтау болып табылады. Аудит стратегиясына орындалуы жеткілікті болуы мүмкін аудиторлық тексерістердің тізбесі кіреді. Аудит стратегиясы аудит жүргізу үшін белгіленген саланы, аудит тақырыбын, сонымен қатар аудит бағдарламалары негізделген тәсілдер мен жорамалдарды (оған қоса, мысалы, қауіпті бағалау) анықтау үшін пайдаланылады.

5.1.2.1.2. Аудит стратегиясы процестің басқарылуын, қауіптердің басқарылуын ұйымдастыруды және фармакологиялық қадағалау жүйесінің барлық құрамдастарын ішкі бақылау құралын қамтиды, оған қоса:

1) фармакологиялық қадағалау жүйесінің барлық процестері мен тапсырмалары;

2) фармакологиялық қадағалау жүйесіндегі қызмет сапасының жүйесі;

3) басқа бөлімшелермен өзара әрекеттесулер және байланыстырушы буындар, қажет болғанда;

4) бағынышты ұйымдар жүргізетін немесе басқа ұйымдарға (мысалы, ақпарат ұсынған аймақтық орталықтарға; тіркеу куәлігі ұстаушыларының филиалдарына; мердігер ұйымдар және басқа тіркеу куәлігінің ұстаушылары сияқты үшінші тұлғаларға) өкілеттелген фармакологиялық қадағалау шаралары.

5.1.2.1.3. Қауіпті бағалау рәсімін орындау кезінде ескерілуі тиіс қауіп факторларына мыналар кіреді, бірақ бұлармен шектелмейді:

1) фармакологиялық қадағалау бойынша заңнамадағы немесе фармакологиялық қадағалау бойынша тиісті практика нұсқаулығындағы өзгерістер;

2) фармакологиялық қадағалау жүйесінің ауқымды қайта ұйымдастыруы немесе басқа да түрленулері, бірігу, мүліктену;

3) негізгі басқару функцияларының өзгеруі;

4) фармакологиялық қадағалаудың тиісті түрде дайындалған және тәжірибелі қызметкерлерінің жетіспеу қаупі (мысалы, қызметкерлердің елеулі тұрақталуына, оқу процесінің жетіспеушілігіне, қайта ұйымдастыруына, жұмыс көлемінің ұлғаюына байланысты);

5) алдыңғы аудиттен бері фармакологиялық қадағалау жүйесіндегі біршама өзгерістер (мысалы, фармакологиялық қадағалау қызметі бойынша жаңа дерекқор енгізу немесе қолданыстағы дерекқорды біршама жаңарту, жаңа немесе өзгертілген заңнама талаптарын ескере отырып қызмет процестерін және түрлерін өзгерту);

6) нарықтағы алғашқы дәрілік препарат (тіркеу куәлігінің ұстаушылары үшін);

7) нарықтағы дәрілік препарат(-тар) қауіптерді барынша азайтудың енгізілген шаралармен немесе дәрілік препараттардың қауіпсіздік профилімен байланысты айналыстың басқа шарттарымен (мысалы, қосымша мониторинг тағайындау);

8) процестің қатер шегіндегі деңгейі, мысалы:

уәкілетті органдар үшін: Қазақстан Республикасы фармакологиялық қадағалау жүйесінің және денсаулық сақтау жүйесінің жалпы мақсатына тиісінше қызмет етуіне қатысты сала (процес) қаншалықты қатер шегінде және денсаулық сақтау жүйесінің жалпы мақсаттары;

тіркеу куәлігінің ұстаушылары үшін: фармакологиялық қадағалау жүйесінің тиісті қызмет етуіне қатысты сала/процес қаншалықты қатер шегінде. Қандай да бір филиалға немесе үшінші тұлғаға аудит жүргізу туралы шешім қабылдау кезінде тіркеу куәлігінің ұстаушысы фармакологиялық қадағалау шараларының сипатын және қатер шегінде болуын ескереді, оларды осы тізімге қосылған басқа факторларды есепке алудан бөлек қазіргі уақытта филиал немесе үшінші тарап тіркеу куәлігі ұстаушысының атынан жүргізуде;

9) алдыңғы аудит нәтижелері (осы салаға/процеске, алдыңғы аудит нәтижелеріне бір кезде аудит жүргізілді ме);

10) қызметтің/ процестің нақты бір салаларына қатысты анықталған рәсімдік кемшіліктер/сәйкессіздіктер ;

11) қызмет/ процес саласында негативті көрініс табуы мүмкін басқа ұйымдық өзгерістер, мысалы, егер қосымша функцияның өзгеруі орын алса (ақпараттық-технологиялық қолдау сияқты) бұл фармакологиялық қадағалау қызметінде негативті көрініс табуы мүмкін.

5.1.2.2. Аудитті тактикалық деңгейде жоспарлау

5.1.2.2.1. Аудит бағдарламасы нақты бір мерзімге, әдетте бір жылға жоспарланатын бір немесе бірнеше аудиттен тұратын аудиттер тізбесі болып табылады. Аудит бағдарламасын дайындау аудиттің ұзақ мерзімді стратегиясына сәйкес жүзеге асырылады. Аудит бағдарламасы оперативтік және басқару құрылымы үшін жалпы жауапкершілігімен жоғарғы басшылықпен мақұлданады.

5.1.2.2.2. Қауіпке негізделген аудит бағдарламасы қауіптерді тиісінше бағалауға негізделеді және келесі аспектілерді бағалауға бағытталған:

1) фармакологиялық қадағалау жүйесінің сапа жүйесі;

2) фармакологиялық қадағалау жүйесіндегі қатер шегіндегі процестер;

3) фармакологиялық қадағалау шараларына сүйенетін негізгі бақылау жүйелері;

4) бақылау рәсімдерін және қауіпті барынша азайту шараларын енгізгеннен кейінгі жоғары қауіп салалары;

5.1.2.2.3. Қауіпке негізделген аудит бағдарламасы қызмет саласын қамту жеткіліксіздігі, жоғарғы қауіп бағыттары бөлімінде алдыңғы аудиттердің нәтижелерін, сонымен қатар басшылықтың және/немесе фармакологиялық қадағалау жүйесіне жауапты тұлғалардың тікелей нұсқауын ескереді.

5.1.2.2.4. Аудит бағдарламасының құжаттамасына жүргізілетін әрбір аудиттің қысқаша сипаттамасы, оның ішінде аудит көлемі және мақсаттары кіреді. Аудит бағдарламасының бір бөлігі болып табылатын жеке аудиттердің мерзімдерін, кезеңділігін және көлемін негіздеу қауіптердің құжатпен ресімделген бағалануымен негізделеді. Қауіпті бағалауға негізделген фармакологиялық қадағалау жүйесінің аудиттері заңнама талаптарына сәйкес үнемі орындалады. Негізделген өзгерістерді аудит бағдарламасына енгізу тиісті түрде құжатталады.

5.1.2.3. Аудит бойынша шұғыл деңгейде жоспарлау және есептілік

5.1.2.3.1. Орындарда деректер жоспарлау және жинау

Ұйым жеке аудиттерді жоспарлауды және жүргізуді ескере отырып жазбаша рәсімдер енгізеді. Жеке аудит жасау үшін қажетті барлық шараларды жүзеге асыру мерзімдері аудит жүргізумен байланысты тиісті рәсімдерде белгіленген. Ұйым аудит жүргізуді жазбаша рәсімдерге сәйкес, фармакологиялық қадағалау тиісті практикасының аталған бөліміне сәйкес қамтамасыз етеді.

Фармакологиялық қадағалау жүйесінің жеке аудиттері қауіптерге негізделген аудиттің бекітілген бағдарламасына сәйкес жүргізіледі. Жеке аудиттерді жоспарлау кезінде аудитор таңдамалы зерттеулер мен тестілеудің ең қолайлы тәсілдерін қолдану арқылы қаралып отырған саламен ұштасқан қауіптерді анықтайды және бағалайды. Аудит жүргізу тәсілі аудит жүргізу жоспарында тиісті түрде құжатталады.

5.1.2.3.2. Есептілік

Аудиторлардың қорытындылары аудиторлық қорытындыларда құжатпен ресімделеді және уақытында басшылыққа баяндалады. Аудит процесіне фармакологиялық қадағалау жүйесінің аудиті бойынша заңнама талаптарына және ұсынымдарға сәйкес аудит қорытындыларының аудит объектісіне берілу, кері байланыс алыну және басшылыққа және мүдделі тұлғаларға, оның ішінде фармакологиялық қадағалау жүйесіне жауапты тұлғаларға аудиторлық есептіліктің ұсынылу механизмдері кіреді. Аудит нәтижелері қатысты қауіп деңгейіне сәйкес ұсынылады және фармакологиялық қадағалау жүйесіне, процестерге және процесс компоненттеріне ықпал ететін қауіптерге қатысты олардың қатер шегін көрсету мақсатында жіктеледі. Жіктеу жүйесі фармакологиялық қадағалау жүйесін сипаттаумен анықталады және алдағы есептілікте пайдаланылуы тиіс төменде белгіленген шекті мәндер ескеріледі:

1) қиын жағдай қатер шегіндегі болып бір немесе бірнеше процестің немесе бүкіл фармакологиялық қадағалау жүйесіне және/немесе пациенттердің құқықтарына, қауіпсіздігіне және амандығына ықпал ететін және/немесе халық денсаулығына потенциалды қатер төндіретін және/немесе қолданыстағы заңнама талаптарының күрделі бұзылуына апаратын фармакологиялық қадағалау жүйесінің орындалатын рәсімдерінің принциптік жетіспеушілігі/сәйкессіздігі табылады;

2) елеулі болып бір немесе бірнеше процестің немесе фармакологиялық қадағалау жүйесінің орындалатын рәсімдерінің жетіспеушілігі/сәйкессіздігі немесе бір немесе бірнеше процестің немесе фармакологиялық қадағалаудың орындалатын рәсімдерінің қандай да бір бөлігінің жетіспеушілігі, бұл бүкіл процесте және/немесе пациенттердің құқықтарында, қауіпсіздігінде және амандығында көрініс табады және/немесе халық денсаулығына потенциалды қатер төндіреді және/немесе алайда елеулі болып есептелмейтін қолданыстағы заңнама талаптарының бұзылуы болып табылады.

3) елеулі емес болып күтілгендей бүкіл фармакологиялық қадағалау жүйесінде немесе процестерді және/немесе пациенттердің құқықтарында, қауіпсіздігінде және амандығында теріс көрініс табуы мүмкін емес бір немесе бірнеше процестің немесе фармакологиялық қадағалау жүйесінің орындалатын рәсімдерінің қандай да бір компоненттерінің жетіспеушілігі/сәйкессіздігі.

Шұғыл тәртіпте шешілетін мәселелер бойынша дереу аудит объектісінің басшылығына және жоғарғы басшылығына хабарланады.

5.1.2.4. Аудит нәтижелеріне және алдағы аудит бақылауына негізделген әрекеттер

5.1.2.4.1. Кезек күттірмейтін әрекеттер, шұғыл әрекеттер, сонымен қатар шұғыл шешім қабылдау немесе шұғыл хабарлау қажет мәселелер сияқты нұсқаулықтың аталған бөлімінде көрсетілген әрекеттер фармакологиялық қадағалау жүйесі үшін қатысты қауіпке тиісті, орынды және сай келетін мерзімдерде орындау үшін тағайындалған. Анықталған қатер шегіндегі және елеулі жетіспеушілікті/сәйкессіздікті жою үшін түзету және алдын алу шараларының басымдықтары орнатылады. Анықталған қатер шегіндегі және елеулі жетіспеушілікпен/сәйкессіздікпен байланысты әрекеттердің дәл мерзімдері қорытындылардың сипатына және жоспарланған әрекетке қарай түрленуі мүмкін.

5.1.2.4.2. Ұйым басшылығы фармакологиялық қадағалау жүйесінің аудиті нәтижелерімен байланысты мәселелерді тиісті түрде шешуге мүмкіндік беретін механизмнің ұйымдастырылуы қамтамасыз етілуі үшін жауапты. Шаралар кешеніне анықталған жетіспеушіліктің бастапқы себеп талдауы, аудиттің анықталған нәтижелерінің ықпалын талдау, сонымен қатар түзету және алдын алу шаралары жоспарының дайындалуы кіреді.

5.1.2.4.3. Жоғарғы басшылық және басшылық құзыреттер берілген тұлғалар аудит процесінде анықталған кемшіліктерді жою бойынша барлық қажет тиімді шараларды қабылдау туралы ойластырады. Келісілген әрекеттердің орындалуы жүйелі түрде бақыланады. Түзету және алдын алу шараларының жүзеге асу барысы туралы ақпарат жоспарлы әрекет түрінде жоғарғы басшылыққа кезең кезеңімен жеткізілуі тиіс. Түзету және алдын алу шаралар кешенінің аяқталуын растау тиісті түрде құжатталады. Аудит бағдарламасы келісілген әрекеттердің орындалуы аяқталғанын растау мақсатында қажетті мөлшерде орындалатын бақылау аудиттерін жүргізудің потенциалды мүмкіндігін қарастырады.

5.1.3 Сапа жүйесі және құжаттау

5.1.3.1. Аудиторлардың құзыреттілігі және аудиторлық қызметтің сапасын басқару

5.1.3.1.1. Аудиттің және аудиторлар жұмысының тәуелсіздігі және объективтілігі

Ұйым фармакологиялық қадағалау саласындағы аудит бойынша қызмет үшін жауап беретін нақты тұлғаны тағайындайды. Фармакологиялық қадағалау жүйесінің аудитін орындау қызметі тәуелсіз болуы тиіс. Ұйым басшылығы аудиторлардың тәуелсіздігін және объективтілігін қамтамасыз етеді және оны құжаттайды.

Аудиторлар аудит көлемін анықтауға, фармакологиялық қадағалау жүйесінің аудитін жүргізуге және аудит нәтижелерін хабарлауға араласудан босатылады. Негізгі есептілік орындаушылық және басқарушылық құрылым үшін толық жауапкершілік артатын жоғарғы басшылыққа жолданады, бұл аудитор(лар)ға өз міндеттерін орындауға және тәуелсіз және объективті аудиторлық қорытынды ұсынуға мүмкіндік береді. Аудиторлар фармакологиялық қадағалау бойынша процестерге қатысатын сарапшылармен, қызметкерлермен, сонымен қатар алдын ала ойластырылмаған көзқарас сақталған және орындалатын жұмыстың объективтілігіне және сапасына ықпал болмағанда фармакологиялық қадағалау бойынша уәкілетті тұлғамен кеңесуіне болады.

5.1.3.1.2. Аудиторлардың біліктілігі, кәсібилігі, тәжірибесі және біліктілігін үздіксіз шыңдауы.

Аудиторлар фармакологиялық қадағалау жүйесіндегі аудиторлық шараларды тиімді жүргізу, сонымен қатар оларға қатысу үшін қажетті білімдер, дағдылар және қабілеттер тұрғысынан талап етілетін біліктілікке ие және қолдайды. Аудиторлар мына бөлімдер бойынша дағдыларға, ептілікке және білімге ие:

1) аудит принциптері, рәсімдері және тәсілдері;

2) қолданылып жүрген заңнамалық актілер, нұсқаулықтар және фармакологиялық қадағалау жүйесіне қатысты басқа да талаптар;

3) фармакологиялық қадағалау шаралары, процестері және рәсімдері;

4) басқару жүйелері;

5) ұйымдық жүйелер.

5.1.3.1.3. Аудиторлық қызметтің сапасын бағалау

Аудиторлық қызметті бағалау барлық аудиторлық қызметтің ағымдағы және кезеңдік бағалануы, аудит объектісінің қайтарылуын және аудиторлық қызметтің өзін-өзі бағалауы арқылы жүзеге асырылуы мүмкін (мысалы, аудиторлық қызметтің сапасын бақылау, мінез-құлық кодексін, аудит бағдарламасын және аудиторлық рәсімдерді сақтау).

5.1.3.2 Сыртқы аудиторлық қызмет жеткізушілері жүргізетін аудиттер

Фармакологиялық қадағалау жүйесінің қызмет етуіне және тиімділігіне негізгі жауапкершілік ұйымға жүктеледі. Ұйым аудиторлық фармакологиялық қадағалаудың тиісті практикасының аталған талап бөлімі негізінде фармакологиялық қадағалау жүйесінің аудиті бойынша талаптарды орындау үшін сыртқы аудиторлық қызмет жеткізушісіне жүгінуге шешім қабылдаған жағдайда келесі талаптарды орындау керек:

1) аудиторлық қауіпті бағалау талаптары және оны дайындау, аудит стратегиясы, аудит және жеке аудиторлық тапсырмаларының бағдарламасын ұйым сыртқы қызмет жеткізушілерінің назарына жазбаша түрде жеткізеді;

2) жұмыс көлемін, тапсырмаларды және аудит жүргізу талаптарын ұйым сыртқы қызмет жеткізушілерінің назарына жазбаша түрде жеткізеді;

3) ұйым сыртқы аудиторлық қызмет жеткізушілерінің тәуелсіздігі және объективтілігіне құжатпен растау алады;

4) сыртқы аудиторлық қызмет жеткізушісі сондай-ақ фармакологиялық қадағалаудың тиісті практикасы бойынша аталған нұсқаулықтың тиісті бөлімдерін сақтайды.

5.1.3.3. Аудиттер туралы есептерді сақтау

Аудиттер туралы есеп және аудит нәтижелері бойынша әрекеттердің аяқталғанын растайтын мәліметтер 2-тарауда келтірілген талаптарға сәйкес сақталады.

5.2. Аудит жүргізуге қойылатын талаптар

5.2.l. Тіркеу куәлігінің ұстаушылары

5.2.l.1. Аудит жүргізуге қойылатын талаптар

Тіркеу куәлігінің ұстаушылары қолданыстағы сапа жүйесінің қойылған талаптарға сәйкестігін қамтамасыз ету мақсатында үнемі өз фармакологиялық қадағалауына қауіпке негізделген тексерістер,

оған қоса фармакологиялық қадағалау жүйесінің сапа жүйесіне аудит жүргізеді. Аудит жүргізу күні және жүргізілген аудиттің, сонымен қатар бақылау аудитінің нәтижелері тиісті түрде құжатталады.

5.2.1.1.1. Қазақстан Республикасындағы фармакологиялық қадағалау бойынша уәкілетті тұлға

ФУТ фармакологиялық қадағалау жүйесінің аудит нәтижелері туралы есептер алады, сонымен қатар қауіпті бағалауға қатысы бар аудиторларға ақпарат, оған қоса түзету және алдын алу шараларының орындалу жағдайлары туралы мәліметтер ұсынады. ФУТ өткізу орнына қарамастан Қазақстан Республикасындағы фармакологиялық қадағалау жүйесіне қатысы бар кез келген аудит нәтижелері туралы ақпарат алады.

5.2.l.2. Уәкілетті орган, уәкілетті ұйым

5.2.l.2.1. Аудит жүргізуге қойылатын талаптар

Уәкілетті орган, уәкілетті ұйым қолданыстағы сапа жүйесінің қойылған талаптарға сәйкестігін қамтамасыз ету мақсатында ұлттық фармакологиялық қадағалау жүйесіне тұрақты түрде тәуелсіз тексерістер және өз фармакологиялық қадағалауының тұрақты аудитін және қауіптерге негізделген сапа жүйесіне аудит жүргізеді. Аудит жүргізу күні және жүргізілген аудиттің, сонымен қатар бақылау аудитінің нәтижелері тиісті түрде құжатталады.

5.2.1.2.2. Қабылданған әдістеме

Келісілген және үйлестірілген жоспарлауды, жүзеге асыруды және есептілікті қамтамасыз ету мақсатында уәкілетті органда, уәкілетті ұйымда жүргізілетін аудиттер қабылданған терминологияға және әдістемеге негізделеді.

5.2.2. Аудиторлық есепке қойылатын талаптар

5.2.2.1. Тіркеу куәлігі ұстаушыларының есептілігі

5.2.2.1.1. Тіркеу куәлігінің ұстаушылары фармакологиялық қадағалау жүйе аудитінің қатер шегіндегі және елеулі нәтижелері бойынша түсініктеме жазбаны фармакологиялық қадағалау жүйесінің мастер-файлына қосады. Аудит нәтижелеріне сүйене отырып тіркеу куәлігінің ұстаушысы түзету және алдын алу шаралары толық көрсетілген тиісті жоспар әзірлеу және жүзеге асыруды қамтамасыз етеді. Түзету және алдын алу шаралары орындалғаннан кейін мастер-файлдағы жазбаны толық көлемде жоюға болады. фармакологиялық қадағалау жүйесінің мастер-файлынан аудитке қатысты қандай да бір мәліметті жою үшін объективті растаушы деректер талап етіледі.

5.2.2.1.2. Тіркеу куәлігінің ұстаушысы барлық жоспарланған жүргізілген аудиттер тізімін фармакологиялық қадағалау жүйесінің мастер-файл қосымшасына кіруін, сонымен қатар заңнамада, фармакологиялық қадағалаудың тиісті практикасы бойынша нұсқаулықта және ішкі есептілік қағидаларында қарастырылған есептілік бойынша міндеттемелерді сақтай отырып жоспарланған барлық аудиттердің орындалуын қамтамасыз етеді. Жүргізілген аудиттердің күні және нәтижелері, сонымен қатар бақылау аудитінің нәтижелері тиісті түрде құжатталады.

5.2.2.2. Уәкілетті органның, уәкілетті ұйымның есептілігі

Уәкілетті орган, уәкілетті ұйым олар орындалған аудиттер бойынша есептілікті ұсыну міндеттерін заңнамаға, осы Стандартқа және ішкі есептілік қағидаларына сәйкес қамтамасыз ететініне кепілдік береді.

5.2.3. Құпиялылық

Ішкі аудитор жинаған құжаттарды және ақпаратты тиісті құпиялылық деңгейінде және сақтықта қолдану керек.

6. Қауіптерді басқару жүйесі

6.1. Кіріспе

Қауіптерді басқару процесі өзара байланысқан және қайталанатын үш сатыдан тұрады:

1. Белгілі және белгісіз аспектілерді қоса дәрілік препараттың қауіпсіздік профилінің сипаттамасы.

2. Қауіптердің сипаттамасы бойынша фармакологиялық қадағалау және жаңа қауіптерді анықтау қызметін, сонымен қатар дәрілік препараттың қауіпсіздік профилі туралы білімнің жалпы деңгейін арттыруды жоспарлау.

3. Қауіп салдарын барынша азайту қызметін жоспарлау және жүзеге асыру, сонымен қатар аталған қызметтің тиімділігін бағалау.

6.2. Құрылымдар мен процестер

6.2.1. Қауіптерді басқару принциптері

Қауіптерді басқару процесінің негізгі мақсаты дәрілік препараттың қолданылуын әрбір пациент үшін және тұтастай мақсатты популяция үшін белгілі бір дәрілік препараттың (немесе дәрілік препараттар жиынтығының) пайдасын қауіптерден барынша ықтимал арттыру кезінде қамтамасыз ету. Бұған пайданы ұлғайту жолымен немесе қауіптерді төмендету жолымен жетуге болады. Қауіптерді басқару процесс циклдық сипатқа ие және қауіп мен пайданы анықтау және талдау, оңтайландыру мүмкіндігін анықтай отырып пайда-қауіп арақатынасын бағалау, қауіпті сипаттау тәсілдерін/минимизациясын таңдау және жоспарлау, қауіптер минимизациясы/сипаттамасы бойынша шараларды енгізу, қабылданған шаралардың тиімділігін мониторингілеу арқылы деректер жинау бойынша қайталанатын сатылардан тұрады.

6.2.2. Ұйым шеңберінде қауіптерді басқаруға жауапкершілік

Дәрілік препараттардың қауіптерін басқаруды жоспарлауға тікелей тартылған негізгі ұйымдар болып тіркеу куәлігінің ұстаушылары дәрілік препараттар айналысының процесін реттеуге жауапты уәкілетті органдар табылады.

6.2.2.1. Тіркеу куәлігінің ұстаушылары

Шығарылатын дәрілік препаратпен байланысты қауіптерді басқару процесіне қатысты тіркеу куәлігінің ұстаушысы мыналарға жауапты:

1) тиісті заңнама талаптарына сәйкес дәрілік препарат(тар)ды қолданумен байланысты қауіптердің үнемі бақылануын қамтамасыз ету және алынған нәижелерді тиісті уәкілетті органдарға ұсыну;

2) дәрілік препарат(тар)ды қолданумен байланысты қауіптерді барынша азайту үшін, сонымен қатар барынша ықтимал пайдаға қол жеткізу үшін барлық қажетті шараларды қабылдау, оған қоса тіркеу куәлігінің ұстаушысы дәрілік препараттарға қатысты ұсынатын барлық ақпараттың сенімділігін, сонымен қатар оның белсенді жаңаруын және алу шамасына қарай жаңа ақпарат ұсынылуын қамтамасыз ету.

6.2.2.2. Уәкілетті ұйым

Қауіптерді басқару процесіне қатысты уәкілетті ұйымның міндеттері:

1) дәрілік препараттардың пайдасы мен қауіптерін тұрақты мониторингілеу, оған қоса тіркеу куәлігінің ұстаушылары, медициналық және фармацевтикалық қызметкерлер, пациенттер ұсынған және қажет болған жағдайда басқа да ақпарат көздерінен алынған анықталған жағымсыз реакцияар туралы хабарламаларды бағалау;

2) дәрілік препараттармен байланысты қауіптерді барынша азайту бойынша тиісті уәкілетті шаралар үшін тиісті ұсынымдар қабылдау және барынша ықтимал пайда алуды қамтамасыз ету, оған қоса тіркеу куәлігінің ұстаушылары ұсынатын дәрілік препараттарға қатысты барлық ақпараттың дәлдігін және толықтығын қамтамасыз ету;

3) қауіптерді барынша азайту шараларын ұлттық деңгейде орындауды қамтамасыз ету;

4) жаңа қолжетімді ақпарат болған жағдайда мүдделі тараптармен деректермен тиімді алмасу. Мұнда пациенттерге, медициналық және фармацевтикалық қызметкерлерге, пациенттер тобына, ғылыми бірлестіктерге және т.б. тиісті форматта ақпарат ұсыну кіреді;

5) қауіптерді барынша азайтудың тиісті шараларын олар анықталған жағдайда түпнұсқалық, сондай-ақ генерикалық дәрілік препараттардың тіркеу куәліктерін ұстаушылардың қабылдауын қамтамасыз ету;

6) басқа уәкілетті органдарға ақпарат ұсыну, бұған дәрілік препаратқа қатысты қауіпсіздікті қамтамасыз ету бойынша кез келген қызмет туралы хабарлама, оның ішінде түпнұсқалық дәрілік препарат туралы ақпараттағы өзгерістер туралы хабарлама жатады.

6.2.3. ҚБЖ мақсаттары

6.2.3.1. ҚБЖ келесі талаптарды орындайтын ақпараттан тұрады:

1) дәрілік препараттың қауіпсіздік профилін анықтау және сипаттау;

2) дәрілік препараттың қауіпсіздік профилінің әрі қарайғы мониторингіне қалай ықпал етуге болатынын көрсету;

3) дәрілік препаратты қолданумен байланысты қауіптердің алдын алу және немесе барынша азайту шараларының, оған қоса аталған шаралардың тиімділігін бағалауды құжатпен растау;

4) дәрілік препаратты тіркеу кезінде енгізілген қолдану қауіпсіздігін қамтамасыз ету бойынша тіркеуден кейінгі міндеттердің орындалғанын құжатпен растау.

6.2.3.2. Көрсетілген талаптарды орындау үшін ҚБЖ мыналар кіреді:

1) дәрілік препарат(тар)дың қауіпсіздік профилі туралы белгілі және белгісіз ақпаратты сипаттау;

2) клиникалық сынақтар жүргізу кезінде мақсатты популяцияларда көрсетілетін дәрілік препараттың тиімділігіне күнделікті медициналық практикада қол жеткізілетініне сенімділік қандай деңгейде екенін көрсету және тіркеуден кейінгі кезеңде тиімділікті зерттеудің ықтимал қажеттілігін құжатпен растау;

3) қауіптерді барынша азайту шараларының тиімділігін бағалау тәсілін жоспарлау.

6.2.3.3. ҚБЖ өнімнің бүкіл қолданылу циклында жаңарып, серпінді өзгеріп отыратын өзінше құжат болып табылады. Қауіпсіздік бойынша кезеңдік есептер құруды талап ететін дәрілік препараттар үшін кейбір модульдер (бөліктер) екі мақсат үшін де пайдаланылуы мүмкін.

6.2.4. Қауіптерді басқару жоспарының құрылымы

ҚБЖ мына жеті ақпараттық бөлімнен тұрады:

I-бөлім Дәрілік препарат бойынша шолу ақпарат

II-бөлім Қауіпсіздік бойынша спецификация

CI модулі: Мақсатты популяция(лар) бойынша көрсетілімдер эпидемиологиясы

CII модулі: Клиникаға дейінгі бөлім

CIII модулі: Клиникалық зерттеулер/сынақтар барысындағы дәрілік препараттың ықпалы

CIV модулі: Клиникалық зерттеулер/сынақтар барысында зерттелмеген популяциялар

CV модулі: Тіркеуден кейінгі қолдану тәжірибесі

CVI модулі: Қауіпсіздік спецификациясына қойылатын қосымша талаптар

CVII модулі: Сәйкестендірілген және потенциалды қауіптер

CVIII модулі: Қауіпсіздік проблемалары бойынша жалпылама ақпарат

III бөлім Фармакологиялық қадағалау жоспары

IV бөлім Тіркеуден кейінгі тиімділікті зерттеу жоспары

V бөлім Қауіптерді барынша азайту шаралары (оған қоса қауіптерді барынша азайту шараларын бағалау)

VI бөлім Қауіптерді басқару жоспарының түйіндемесі

VII бөлім Қосымшалар

Егер ҚБЖ бірнеше дәрілік препараттар үшін жасалатын болса әрбір дәрілік препарат үшін жеке бөлім қарастырылады.

6.2.5. Қауіптерді басқару жоспарының әрбір бөлімін толық сипаттау

6.2.5.1. Бөлім I ҚБЖ "Дәрілік препарат бойынша шолу ақпарат"

Аталған бөлім ҚБЖ туралы әкімшілік ақпарат, сонымен қатар дәрілік препарат бойынша шолу ақпарат ұсынады, оған ҚБЖ жасалады.

Бөлімге мыналар кіреді:

6.2.5.1.1. Белсенді зат туралы ақпарат:

1) белсенді зат(тар);

2) фармакотерапиялық тобы(тары) (АТХ/АТЖ коды);

3) тіркеу куәлігі ұстаушысының атауы;

4) әлемде алғашқы тіркелген күні және елі (егер қолданылса);

5) медициналық қолдануы басталған күні және елі (егер қолданылса);

6) ҚБЖ қосылған дәрілік препараттар саны.

6.2.5.1.2. ҚБЖ туралы әкімшілік ақпарат:

1) ағымдағы ҚБЖ шеңберінде деректер жинаудың аяқталу күні;

2) ұсынылған күні және нұсқа нөмірі;

3) шеңберінде бөлім (модуль) соңғы рет ұсынылған ҚБЖ күні және нұсқасы туралы ақпарат ұсынылған (жаңарған) ҚБЖ барлық бөлімдері мен модульдерінің тізбесі.

6.2.5.1.3. ҚБЖ қосылған әрбір дәрілік препарат үшін ақпарат:

1) Қазақстан Республикасындағы саудалық атауы(лар);

2) төмендегілер кіретін дәрілік препараттың қысқаша сипаттамасы:

- химиялық класы;

- әсер ету механизмінің қысқаша сипаттамасы;

- оның құрамы туралы маңызды ақпарат (мысалы, биологиялық дәрілік препараттардың белсенді затының шығу тегі, вакцинаға арналған тиісті адъюванттар);

3) көрсетілімдері:

- мақұлданған (егер қолданылса);
- ұсынылған (егер қолданылса);
4) дозалау режимі:
- мақұлданған (егер қолданылса);
- ұсынылған (егер қолданылса);
6) дәрілік түрлері және дозалануы:
- мақұлданған (егер қолданылса);
- ұсынылған (егер қолданылса);
7) елдерге бөлінген жалпы-әлемдік регуляторлық статус (тіркеу/ьас тарту датасы, нарықта орналастырылған күні, тіркеудің ағымдағы статусы түсініктеме комментарийлер).
6.2.5.2. ҚБЖ II бөлім "Қауіпсіздік бойынша спецификация"
Бөлімнің мақсаты қауіпсіздік жөніндегі белгілі ақпаратты көрсету арқылы дәрілік препарат(тар) қауіпсіздігі бейініне қысқаша шолу жасау, сондай-ақ қауіпсіздігі жеткілікті зерттелмеген профильдер бөлімдерін анықтау болып табылады. Қауіпсіздік бойынша спецификация дәрілік препараттың маңызды сәйкестендірілген қауіптері, маңызды ықтимал қауіптер мен болмаған маңызды ақпараттардың түйінін білдіреді. Қауіпсіздік бойынша спецификация ҚБЖ-да фармакологиялық қадағалау жоспары мен қауіптерді ықшамдау жоспарының негізін қалыптастырады.
Қауіпсіздік спецификациясы ҚБЖ-да сегіз бөлімді қамтиды:
CI модулі Мақсатты популяция(лар) бойынша көрсетілім(дер) эпидемиологиясы
CII модулі Клиникаға дейінгі бөлім
CIII модулі Клиникалық зерттеулер барысында дәрілік препараттың әсер етуі
CIV модулі Клиникалық зерттеулер барысында зерттелмеген популяциялар
CV модулі Тіркеуден кейінгі қолдану тәжірибесі
CVI модулі Қауіпсіздік бойынша спецификацияға қойылатын қосымша талаптар
CVII модулі Сәйкестендірілген және ықтимал қауіптер
CVIII модулі Қауіпсіздік тұрғысындағы проблемалар бойынша жинақталған ақпараттар
Қауіпсіздік жөніндегі спецификация дәрілік препараттың қасиеттеріне байланысты қосымша элементтерді, сапа аспектілері және олардың дәрілік препарат қауіпсіздігі мен тиімділік профиліне әсерін қоса, оны әзірлеу мен зерттеу бағдарламаларын, шығарылу түрімен байланысты қауіп және қауіпсіздік профилін модификациялайтын өзге де аспектілерін қамтуы мүмкін.
6.2.5.2.1. ҚБЖ CI модулі "Мақсатты популяция(лар) бойынша көрсетілім(дер) эпидемиологиясы"
Бұл бөлімде сипаттау мен бағалау нысанасы көрсетілім(дер) эпидемиологиясы болып табылады. Сипаттама ауру-сырқаудың деңгейін, таралуын, қатар жүретін аурулардың мақсатты популяциясында таралған өлім-жітімді бағалауды қамтиды және мүмкіндігінше жасына, жынысы мен нәсілдік және/немесе этникалық шығу тегі бойынша стратификациямен ұсынылады. Әртүрлі аймақтардың эпидемиологиядағы айырмашылықтары да бағаланып, сипатталады. Мақсатты популяцияның маңызды қатар жүретін аурулары және дәрілік препараттың қатар жүретін патологияға әсер ету мүмкіндігі туралы ақпараттарды беру керек. Дәрілік препараттың болжамды тағайындалуы, мысалы, ол аурудың алдын алуға, белгілі бір аурулармен байланысты кейбір күрделі аяқталуды болдырмауға немесе созылмалы аурулардың үдеуін тежеуге арналғаны-арналмағаны туралы ақпараттар қосылады. Сондай-ақ дәрілік препараттардың емдік арсеналында дәрілік препараттардың алатын орнына қысқаша шолу беріледі.
6.2.5.2.2. ҚБЖ CII модулі "Клиникаға дейінгі бөлім"
Осы ҚБЖ модулі қауіпсіздіктің клиникаға дейінгі зерттеулері нәтижесінде алынған маңызды деректері түйінін ұсынады, мысалы:
1) уыттылықты зерттеу (зерттеу барысында алынған уыттылық жөніндегі шешуші деректер, мысалы, созылмалы уыттылық, репродуктивті уыттылық, эмбриоуыттылық, тератогендік, нефроуыттылық, гепатоуыттылық, геноуыттылық, канцерогендік);
2) жалпы фармакологиялық қасиеттер бойынша деректер (мысалы, жүрек-қантамыр жүйесіне әсері, QT аралығының ұзаруын, жүйке жүйесін қоса және т.б.);
3) дәрілік препараттың өзара әрекеттесу реакциялары бойынша деректер;
4) уыттылық бойынша өзге де деректер.

Бөлімде елеулі уытты қасиеттері мен адамдарға пайдаланған кездегі қорытындылардың өзектілігі туралы ақпарат болады. Деректердің мәнділігі дәрілік препараттың қасиеттеріне әрекет көрсетуге, мақсаттық популяция ерекшеліктері мен ұқсас қосылыстарды қолдану тәжірибесіне немесе осы топтың дәрілік препараттарды қолданған кездегі терапиясына қатысты тәсілдерге қарай анықталады. Мұнымен қоса, дәрілік препараттың қауіпсіздік бейінінде олар елеулі көрініс беруі мүмкін жағдайда сапа аспектілері талқыланады (мысалы, белсенді зат немесе оның қоспалары туралы ақпарат, мысалы, геноуытты қоспалар) . Егер дәрілік препарат ұрпақ өрбітуге қабілетті жастағы әйелдерге арналған болса, құжатта репродуктивтік уыттылығы мен ұрық дамуына әсері, сондай-ақ емделушілердің осы тобында дәрілік препаратты пайдаланудың салдары туралы деректер ұсынылады. Халықтың қалған айрықша топтары бекітілген көрсетілімдер мен мақсатты популяцияларға, сондай-ақ нақты клиникаға дейінгі деректердің болу қажеттілігіне байланысты қарастырылады.

6.2.5.2.3. ҚБЖ CIII модулі "Клиникалық зерттеулер/сынақтар барысында дәрілік препараттың әсер етуі"

Бөлімде клиникалық зерттеулер/сынақтарға кіргізілген пациенттер (дәрілік препараттың емделушілердің қандай тобында зерттелгені) туралы деректер ұсынылады. Деректер талдауға ыңғайлы форматта, мысалы, кесте/ график түрінде ұсынылады. Зерттелетін популяция көлемі емделушілер саны мен емделуішінің дәрілік препарат әсері болған уақыт аралығы туралы деректер (емделушілер/жасы, емделушілер/айы) көрсетіле отырып, жете сипатталады. Клиникалық зерттеулер/сынақтарға кіргізілген популяциялар бойынша деректер, сондай-ақ клиникалық зерттеулер/сынақтар типіне байланысты стратификацияланады (жасырын рандомизацияланған зерттеулерге қосылған популяция және барлық клиникалық зерттеулерге қосылған популяциялар). Популяциялық шағын топтар стратификациясы жағдайларында, әдетте, мыналар қамтылады:

1) жасы және жынысы;

2) көрсетілімдер;

3) дозасы;

3) нәсілдік шығу тегі.

Әсер ету ұзақтығы не график (графикке пациенттер саны мен уақытқа сәйкес келетін нүктелер салу жолымен), не кесте форматында бейнеленеді.

Қажет болған жағдайда жекелеген популяциялық топтарға (жүкті әйелдер, бала емізетін аналар, бүйрек жеткіліксіздігі, бауыр жеткіліксіздігі бар, жүрек-қантамыр жүйесі бұзылған пациенттер, халықтың сәйкес генетикалық полиморфизмі бар шағын тобы) әсер етуін зерделеу жайында ақпарат ұсынылады. Сонымен қатар, бүйрек, бауыр функциясы немесе жүрек-қантамыр жүйесі бұзылуының, сондай-ақ генетикалық полиморфизмнің ауырлық дәрежесі көрсетіледі.

Жасы туралы деректер ұсынылғанда мақсаттық популяцияға қатысы бар санаттар таңдалады. Педиатриялық және егде пациенттер жөніндегі деректер қабылданған жас санаттарына сәйкес ажыратылады (мысалы, 65-74 санаттары бойынша, 75-84 және 85 жастан асқан егде емделушілер үшін). Тератогенді әсерін иеленген дәрілік препараттар үшін стратификация популяцияның әйелдер жағындағы жас санаттарына сүйене отырып, бала туу потенциалы бойынша құралады. Қорытынды нәтижелер қажеттілік шамасына қарай әрбір кесте/диаграмманың соңында беріледі.

Клиникалық зерттеулер бойынша деректер, негізделген болып табылатын жағдайларды қоспағанда, реті келіп тұрғанда көрсеткіштерін қосу арқылы графа және бөлімдер бойынша жинақталған түрде болады. Егер емделушілердің бір және сол тобы біреуден асатын зерттеуге қосылған болса (мысалы, клиникалық зерттеу аяқталғаннан кейін ашық бақылауды жалғастыру), ол бір рет жас/жыныс/нәсіл тобы бойынша кестеге қосылады. Егер кестелер арасында пациенттер саны бойынша сәйкессіздік туындаған жағдайда тиісті түсініктеме беріледі.

Егер ҚБЖ жаңа көрсетілім енгізуге өтінішпен бірге бөлімнің басында жеке, сондай-ақ жиынтық кестелерде ұсынылған болса, жаңа дәрілік түр немесе енгізу тәсілі бойынша деректер, осы көрсетілімге тән клиникалық сынақ деректері ұсынылады.

6.2.5.2.4. ҚБЖ CIV модулі "Клиникалық зерттеулер/сынақтар барысында зерттелмеген популяциялар"

ҚБЖ CIV модулінде мақсатты популяция пациенттердің қандай шағын топтары зерттелмеген немесе клиникалық зерттеулер/сынақтарға қосылған пациенттер топтары шегінде шектеулі дәрежеде ғана зерттелгені туралы ақпарат ұсынылады. Клиникалық зерттеулер (сынақтарға) шектеу, сондай-ақ қосу критерийлерінің релеванттығы және мақсатты популяцияға қатысты қоспау тұрғысынан, сондай-ақ сынақтар параметрлеріне (мысалы, ауруханалық немесе жалпы практика) байланысты туындауы мүмкін

айырмашылықтар болады. Мақсатты популяция үшін қауіпсіздікті болжамдау мүмкіндігі туралы қорытындылар қолда бар клиникалық зерттеулер деректері шектеулерін немесе олардың қандай да бір шағын топ үшін болмауын нақты және жете бағалауға негізделеді. Сондай-ақ төмендегі себептер бойынша жағымсыз реакциялар айқындалуына қатысты клиникалық деректер базасының шектеулері туралы ақпарат баяндалады:

1) зерттеуге қосылған емделушілер саны;

2) жинақталатын әсері (мысалы, спецификалық ағзауыттылығы);

3) қолдану ұзақтығы (мысалы, канцерогендікті бағалау).

Егер жоқ ақпарат мақсатты популяция үшін күрделі қауіп төндіретін болса, мұны да ҚБЖ CVIII бөліміне қауіпсіздік жөніндегі проблемалар ретінде қосуға болады.

Пациенттердің қарастырылатын топтарына қосылады (бірақ шектелмеуі мүмкін):

1) педиатриялық популяция

Балалар (әртүрлі жас санаттарын ескере отырып, туғаннан бастап және 18 жасқа дейін немесе егер қажет болса, даму тұрғысынан мәнді басқа да топтарды, яғни нақты даму кезеңдерін ескере отырып).

2) егде пациенттер

Дәрілік препараттарды қолданудың салдары 65 жастан асқан пациенттерде осы топтың анағұрлым егде өкілдерін сәйкес тұрғыда ескере отырып бағаланады. Қатар жүретін патологияның әсерін бағалау немесе ағзалар бұзылулары (мысалы, бүйрек, бауыр) популяциялық шағын топқа қарай әрекет еткенде бірнеше факторлардың бір мезгілде болу мүмкіндігін ескерумен жасалады, мысалы көптеген қатар жүретін патология және бір мезгілде әсер ететін, дәрілік препараттың қауіпсіздік профилін модификациялаушы көп компонентті дәрілік ем. Дәрілік препаратты пациенттердің осы шағын тобында тағайындағанда зертханалық скрининг жүргізудің қажеттілігін жоспарлы түрде бағалау керек. Бағалауда егде пациенттер үшін айрықша қауіптілік төндіретін жағымсыз реакциялар, мысалы, бас айналу немесе орталық жүйке жүйесіне әсер етуі жеке қарастырылады.

3) жүкті немесе бала емізетін әйелдер.

Егер мақсатты популяцияға бала туатын жастағы әйелдер енетін болса, дәрілік препаратты жүктілік және (немесе) бала емізетін кезеңде қолданудың салдары қарастырылады. Егер дәрілік препарат арнайы жүктілік кезінде қолдануға арналмаса, жүктіліктің дәрілік препаратты клиникалық зерттеу барысында тіркелген кез келген аяқталуы бағаланады. Егер клиникалық зерттеуге қосудың шарты контрацептивтік дәрілерді қолдану болған болса, жүктілік барысын қарастыру себептерін, контрацепцияның қабылданған шаралары нәтижесіз болған (егер қолданылатын болса), сондай-ақ аз бақыланатын күнделікті медициналық практика жағдайында пайдалану салдарын талдауды қамтиды.

4) бауыр функциясы бұзылған пациенттер.

6) бүйрек функциясы бұзылған пациенттер.

7) қатар жүретін басқа да маңызды аурулары бар пациенттер (мысалы, жүрек-қантамыр патологиясы, иммунотапшылық жай-күйлері).

8) клиникалық сынақтар барысында зерттелген айырмашылығы болатын аурудың ауырлық дәрежесі

Ауру ауырлығының дәрежесі әртүрлі пациенттерде, атап айтқанда, егер мәлімделген көрсетілім ауру ауырлығының нақты дәрежесімен пациенттерге қатысты шектеулі болса, қолданудың кез келген тәжірибесі қарастырылады.

9) белгілі және релевантты генетикалық полиморфизмнің жеткізушісі болып табылатын пациенттердің шағын топтары.

Фармакогенетикалық әсер ету дәрежесі, белгісіз немесе әртүрлі генотиптері бар пациенттерде қолдану, генетикалық биомаркерлерді мақсатты пациенттер тобында пайдаланудың салдары қарастырылады. Мақсатты популяцияға ықтимал әсерін бағалап, сондай-ақ дәрілік препаратты генотипі белгісіз немесе өте жақсы пациенттерде қолданудың қауіпсіздік проблемасын қаншалықты көрсете алатынын анықтау керек.

Егер ықтимал клиникалық мәнді генетикалық полиморфизм анықталған, бірақ әзірлеудің клиникалық бағдарламасы барысында толық зерттелмеген болса, мұны жоқ ақпарат және (немесе) ықтимал қауіп ретінде қарастырған жөн. Бұл ақпарат қауіпсіздік спецификациясында және фармакологиялық қадағалау жоспарында көрсетіледі. Бұл құбылысты қауіпсіздік проблемасы ретінде айқындау салдарлар мүмкіндігінің клиникалық маңыздылығына сүйене отырып бағаланады.

10) нәсілдік және (немесе) этникалық шығу тегі әртүрлі пациенттер

Нәсілдік және (немесе) этникалық шығу тегі әртүрлі пациенттерде қолдану тәжірибесі, сондай-ақ бұл айырмашылықтың мақсатты популяцияларда тиімділікке, қауіпсіздік пен фармакокинетикаға әсер етуі қарастырылады. Нәсілдік немесе этникалық тиесілі айырмашылықтардың осы дәрілік препарат тиімділігіне әсер ету ықтималдығы болған жағдайда, тіркеуден кейін тиімділігіне зерттеулер жүргізуді қажет ету мүмкіндігі бағаланады.

6.2.5.2.5. ҚБЖ CV модулі "Тіркеуден кейінгі қолдану тәжірибесі"

Осы ҚБЖ модулінің мақсаты тіркеуден кейінгі кезеңде дәрілік препарат қолдану тағайындалған пациенттер саны; ҚБЖ CIV модулінде көрсетілген пациенттердің айрықша топтарына тағайындауды қоса, тіркеуден кейінгі медициналық практикада қолданудың ерекшеліктері, бақыланатын зерттеуге (сынаққа) қосылған, оның барысында қауіпсіздік туралы деректер жиналып, қолда бар деректерге сәйкес дәрілік препараттар қауіпсіздігі туралы ақпараттар келтіру үшін уәкілеттік шаралар қабылданған пациенттер саны туралы ақпарат ұсыну болып табылады.

1. ҚБЖ CV модулі, "Дәрілік препараттың қауіпсіздігімен байланысты уәкілетті әрекеттер және тіркеу куәлігі ұстаушысының әрекеттері" бөлігі

Бөлікте дәрілік препараттың қауіпсіздігінің айқындалған проблемаларымен байланысты шара қолданылған кез келген нарықтағы барлық (оның ішінде, тіркеу куәлігі иесінің бастамасы бойынша ескерілген) уәкілетті әрекеттер көрсетіледі. Бұл тізбеде елі мен күні көрсетіліп, қабылданған уәкілетті әрекеттер атап өтіледі және сипаттамасы болады. ҚБЖ жаңартылғанда бұл бөлімде ҚБЖ соңғы ұсынылған сәтінен бастап қабылданған әрекеттер оларды қабылдаудың себептерін қысқаша сипаттай отырып баяндалады.

2. ҚБЖ CV модулі, "Клиникалық зерттеулер барысында алынған тіркеуден кейінгі қолдану нәтижелері" бөлігі

Дәрілік препаратты әртүрлі нарықта іске асыру нәтижелері бойынша тіркеу куәлігінің ұстаушысы тіркеуден кейінгі кезеңде әсер етуге ұшыраған пациенттер санының жиынтық деректерін ұсынады. Бұл деректер мүмкіндігінше тиісті санаттар бойынша стратификацияланады, оған жасы, жынысы, көрсетілімдер, доза мен географиялық аймақты қосуға болады. Дәрілік препаратқа байланысты қосымша ауыспалы, мысалы вакцинация курстарының саны, енгізу жолы немесе емдеу ұзақтығы қажет етілуі мүмкін. Қолдану ерекшеліктері мен мақсатты популяциядан шыға отырып, есептеудің негізделген әдістемесін пайдалану арқылы әсер етуге сандық және дифференцияланған баға беріледі. Іске асырылған дәрілік препарат санынан шыға отырып, салмақтық/сандық өлшеу және ұсынылатын орташа дозамен арақатынас, егер дәрілік препарат барлық жағдайда бір дозада тағайындалған және қолдану/тағайындаудың белгіленген бірдей курсы болған жағдайда ғана мүмкін болады, бұл көптеген дәрілік препараттар үшін қолданылмайды.

Енгізу жолдары әртүрлі дәрілік препараттар үшін әсер ету есебі, егер мүмкін болса, жеке жасалады. Уәкілетті органдар әсер ету бойынша деректердің қосымша стратификациясын, мысалы, әртүрлі жас топтарында немесе әртүрлі бекітілген көрсетілімдер аясында әсер ету жөніндегі деректерді сұратуы мүмкін. Алайда, егер дәрілік препарат әртүрлі көрсетілімдер бойынша, дозалаудың түрлі режимдерінде қолданылса, стратификация критерийлерін қанағаттандыратын өзге де факторлар болса, егер бұл мүмкін болған жағдайда тіркеу куәлігінің ұстаушысы бастапқыда сәйкес стратификация деректерімен келеді.

3. ҚБЖ CV модулі, "Тіркеуден кейін клиникалық зерттеу (сынақ) барысында зерттелмеген пациенттер тобында қолдану тәжірибесінің нәтижелері" бөлігі

Егер дәрілік препаратты тіркеуден кейін пайдалану ҚБЖ CIV модуліне шектеулі әсер етуге шалдыққан немесе әсер етуге мүлдем шалдықпаған ретінде белгіленген пациенттердің ерекше тобында тіркелген болса, әсер етуге шалдыққан пациенттер санын және дәрілік препараттың бекітілген көрсетілімдер бойынша немесе бекітілген көрсетілімдерден тыс пайдаланғанына қарамастан есептеу әдісін бағалау ұсынылуы керек. Педиатриялық популяцияда қолданғанда ҚБЖ CVI модуліне, "Педиатрияда қолданудың айрықша аспектілері" бөліміне сілтеме жасалады. Сондай-ақ дәрілік препараттың қауіпсіздік бейінде мақсатты популяцияның басқа бөлімімен салыстырғандағы пациенттердің осы ерекше топтарына қатысты ақпарат ұсынылады. Бөлікте пациенттердің ерекше тобында пайда бейінін (тиімділік бейіні) өзгерту мүмкіндігі туралы кез келген ақпарат беріледі. Жоғары және төмен қауіп аймағында қалған пациенттердің кез келген ерекше топтары қауіпсіздік бейінінің нақты аспектісіне қатысты, сондай-ақ ҚБЖ CVI модулінде спецификалық қауіпті бағалау аясында қарастырылады, әрі бөлімде қауіптер және оған шалдыққан пациенттер топтары туралы нұсқаулар болады.

4. ҚБЖ CV модулі, "Қолдануға және нақты қолдануға бекітілген көрсетілімдер"

Қауіпсіздік бойынша спецификацияны жаңарту үшін медициналық практикада нақты қолдану қалайша ҚБЖ CVII модулінде болжамдалған қолданудан және мақұлданған көрсетілімнен және қолдануға болмайтын жағдайлардан (қолдануға бекітілген көрсетілімдерден тыс пайдалану) айырмашылығы болғанына нақты сілтемелер нұсқалады. Бөлімде дәрілік препаратты пайдаланудан алынған ақпарат (немесе дәрілік препаратты қолдануға көрсетілімдерді зерттеу қосылған басқа да обсервациялық зерттеулер нәтижесінде) қосылады, дәрілік препарат пайдалануын зерттеуді қоса, қауіптерді басқарудан өзге мақсаттарға арналған уәкілетті органдар сұранымы бойынша жүргізілген ақпарат қамтылады.

Бекітілген көрсетілімдерге сәйкессіз қолдану, басқалармен қоса, әртүрлі жас санатындағы педиатриялық пациенттерде мақұлданбаған қолдануды, сондай-ақ медициналық қолдану жөніндегі нұсқаулықта, егер бұл қолдану клиникалық зерттеу (сынақ) аясында жүрмейтін жағдайларда болса, мақұлданбаған көрсетілімдер бойынша қолдануды қамтиды.

Егер уәкілетті органда дәрілік препараттың бекітілген көрсетілімдер бойынша қолданылмауына қатысты қауіптену туындаса, тіркеу куәлігінің ұстаушысы бұл қолдануды алынған деректерді бағалаудың пайдаланылған әдісін көрсетумен сандық шамада бағалауға тырысады.

5. ҚБЖ CV модулі, "Эпидемиологиялық зерттеулер барысында қолдану"

Бөлік эпидемиологиялық зерттеулер тізбесін қамтиды, оған қауіпсіздік жөніндегі деректерді жинау және бағалау қосылған/қосылады. Зерттеудің атауы (мысалы, қауымдық зерттеу, бақылау жағдайын зерттеу), популяциялар қарастыратын зерттеу типі (елін және басқа да тиісті популяциялық сипаттамаларды қоса), зерттеу ұзақтығы, қажет болғанда аурудың әр санатындағы пациенттердің саны және зерттеу мәртебесі (аяқталған немесе жалғасқан) туралы ақпарат ұсынылады. Егер зерттеу жарияланған болса, ҚБЖ осы бөліміне сілтеме қосылады, ал ҚБЖ 7 қосымшасына тиісті жарияланым беріледі.

6.2.5.2.6. ҚБЖ CVI модулі, "Спецификацияға қауіпсіздік бойынша қойылатын қосымша талаптар"

1. ҚБЖ CVI модулі, "Артық дозаланудың ықтимал қаупі"

Артық дозаланудың біле тұра, кездейсоқ та орын алған әлеуетті қаупі болуына қатысты дәрілік препараттарға ерекше көңіл аудару керек. Мысалдарға емдеу аралығы тар дәрілік препараттар қосылады, олар ауқымды дозаға тәуелді уытты реакциялар және (немесе) оларға қатысты біле тұра орын алған мақсатты популяцияның (мысалы, депрессияда) артық дозалануының жоғарылау қаупі болады. Артық дозалану қаупін анықтау жағдайында қауіпсіздік бойынша проблемалар сияқты, қауіпсіздіктің бұл аспектісі бойынша қосымша шаралар ҚБЖ V бөлімінде баяндалған қауіптерді азайтудың тиісті шаралары құрамына ұсынылады.

2. ҚБЖ CVI модулі, "Жұқпалы агенттер жұғуының ықтимал қаупі"

Тіркеу куәлігінің ұстаушысы жұқпалы агенттер берілуінің әлеуетті қауіптерін бағалайды. Бұл өндірістік процестің сипатымен немесе пайдаланылатын материалдарымен байланысты болуы мүмкін. Вакцинаға келетін болсақ, онда тірі вирус берілуінің кез келген әлеуетті қаупі қарастырылады.

3. ҚБЖ CVI модулі, "Асыра пайдалану және заңсыз мақсатта пайдаланудың әлеуетті қаупі"

Бөлікте асыра пайдалану және заңсыз мақсатта пайдаланудың әлеуетті қаупін бағалау керек. Қауіпті басқару жағынан қажет болғанда жағымсыз әсерлерін шектеу бойынша шаралар қарастырылады, мысалы, дәрілік түрде бояғыштарды және/немесе хош иістендіргіштерді пайдалану, қаптаманың шектеулі өлшемі және таратылуының бақылануы.

4. ҚБЖ CVI модулі, "Дәрілік препараттарды тағайындау/қабылдау кезінде қателер туындаудың ықтимал қаупі" бөлігі

Тіркеу куәлігін ұстаушы дәрілік препараттарды қабылдау кезінде қателер туындау мүмкіндігін ұдайы қарастырып отырады. Атап айтқанда, дәрілік препарат нарыққа түскенге дейін олар дәрілік препараттарды тағайындау/қабылдау кезіндегі жалпы қателердің шығу көздерін бағалайды. Әзірлеу барысында және дәрілік препараттың нарыққа шығу кезеңінде өтініш беруші препараттарды қабылдау кезінде қателер туындаудың мүмкін болатын себептерін ескереді. Ескеріледі: атауы, шығарылу түрінің сипаттамасы (мысалы, өлшемі, дәрілік түр мен қаптаманың пішіні мен түсі), медициналық қолдану жөніндегі нұсқаулықтар (мысалы, сұйылтуға, парентеральді енгізу жолына, дозаны есептеуге қатысты) және таңбалау. Заттаңбаның оқылуы мен емделушіге арналған ақпаратты қамтамасыз етуге қойылатын талаптарды ұстану керек. Егер дәрілік препаратты пайдаланғанда дұрыс жолмен енгізбеуден күрделі зиян келтірудің әлеуетті қаупі болатын болса, мұндай дұрыс жолмен енгізбеуді қалайша болдырмау керек екендігін қарастырады. Бұл қауіптену дағдылы ағымдағы медициналық практиканың бір бөлігі дәрілік препаратты енгізудің қандай болсын қауіпті жолымен тағайындалатын басқа да дәрілік препараттармен бір

мезгілде енгізу болып табылатындықтан айрықша орынды. Бұл жағдайда дәрілік препаратты тағайындаған кезде қателердің туындау қаупі қауіпсіздік жөніндегі проблемалар ретінде қарастырылады.

Дозасы әртүрлі дәрілік препарат түрлері болған жағдайда дозасы әртүрлі дәрілік препараттар және әдетте бір мезгілде тағайындалатын немесе қабылданатын дәрілік препараттар арасындағы шолып көру (немесе физикалық) дифференциациясының жеткіліктілігі бағаланады. Нарықта осындай, биобаламалылығы расталмаған әсер етуші заты бар басқа дәрілік препараттар болатын болса, медициналық қателер мен қауіпті азайтудың алдын алу шаралары ұсынылады.

Егер дәрілік препаратты халықтың нашар көретін тобында пайдалану жоспарланған болса, дәрілік препаратты қабылдауда қате жіберу мүмкіндігіне ерекше көңіл аударылады, ол қатерді анықтағанда қауіпсіздік проблемалары ретінде қарастырылады.

Балаларда кездейсоқ жұтып қою немесе пайдаланғанда әдейі істелмеген басқа да жағдайлар қаупі және болдырмау шаралары бағаланады.

Дәрілік препаратты қабылдау кезінде клиникалық зерттеулер/сынақтарды қоса, өнімді әзірлеу барысында айқындалған қателер қарастырылады, сондай-ақ қателердің өзі, олардың ықтимал себептері мен оларды жою тәсілдері беріледі. Қажеттілік жағдайында дәрілік препаратты әзірлеудің соңғы сатыларында жоғарыда аталғандар қалайша қабылданғанын көрсеткен жөн.

Тіркеуден кейінгі кезең барысында медициналық қателердің нәтижесі болып табылған жағымсыз реакциялар айқындалса, бұл тақырып ҚБЖ жаңартуда қарастырылады және қателерді азайтудың жолдары ұсынылады.

Дәрілік препараттың құрамы мен дозасы өзгерген жағдайда дәрілік препаратты қабылдау кезіндегі қателер қауіпсіздік проблемалары ретінде қарастырылады, ал тіркеу куәлігі ұстаушысының ескі және жаңа дәрілік препарат арасында шатасуды болдырмауға арналған шаралары қауіпті азайту жоспары аясында жүргізіледі
.

Ұсыну түрлері, қаптама өлшемі, енгізу жолдары немесе шығарылатын дәрілік препараттың басқа да сипаттамалары өзгерістеріне қатысты қауіптерді азайту жөніндегі іс-шаралардың мақсатқа лайық болуы бағаланады.

Егер дәрілік препарат медициналық құрылғымен (ендірілген немесе жоқ), бірге қолданылатын болса, емделуші үшін қауіп төндіретін (медициналық құрылғы ақаулығы) барлық қауіптілік факторлары қарастырылады.

5. ҚБЖ CVI модулі, "Педиатрияда қолданудың ерекше аспектілері" бөлігі

Бұл бөлікте педиатрияда дәрілік препараттарды пайдаланудың ҚБЖ CIV модулінде көрсетілмеген ерекше аспектілері қарастырылады.

1) Педиатриялық зерттеулер тұрғысында айқындалған проблемалар

Бөлікте педиатриялық популяция емделушілерінде қолданғанда кейіннен қауіпсіздік және тиімділігіне ұзаққа созылатын мониторинг жүргізу жөнінде кез келген ұсынымдар нұсқалады. Егер бұл аспект бұдан әрі қауіпсіздік бойынша қауіптілік нысанасы болып табылмайтын болса, тиісті түсіндірме мен негіздеме беріледі.

Белгілі бір ұзақ мерзімді педиатриялық зерттеулер/сынақтар жүргізу туралы ұсыныстар педиатриялық көрсетілімдер енгізуге өтініш беру сәтінде қарастырылады, егер олардың қажеттілігіне қатысты күдік болатын болса, тиісті негіздеме беру талап етіледі.

2) қолдануға бекітілген көрсетілімдерден тыс педиатриялық пайдалану үшін потенциал

Дәрілік препараттың педиатриялық популяцияда немесе оның қандай да бір бөлімінде қолдануға бекітілген көрсетілімдерден тыс қолдану қаупін, егер дәрілік препаратты қолданудың мақұлданған көрсетілімі болып табылатын нозология педиатриялық популяцияда да кездесетін болса, бірақ соңғысында қолдану мақұлданбаған жағдайда баға беру керек. Дәрілік препаратты қолданудың барлық мүмкін болатын нақты бағыттарын "Тіркеуден кейінгі қолдану тәжірибесі" бөлімінде (6.2.5.2., ҚБЖ CV модулін қараңыз) және "Клиникалық зерттеулер барысында зерттелмеген емделушілер тобында тіркеуден кейін қолдану тәжірибесінің нәтижелері" (6.2.5.3., ҚБЖ CV модулін қараңыз) ҚБЖ бөлігінде көрсеткен жөн.

6. ҚБЖ CVI модулі, "Тіркеуден кейінгі болжамды пайдалану"

Тіркеу алдындағы ҚБЖ немесе медицинада қолдану жөніндегі көрсетілімдерге елеулі өзгерістер енгізуге өтініш беру үшін тіркеу куәлігінің ұстаушысы қолданудың болжамды бағыты, емделушілердің дәрілік препаратты уақыт өте келе болжамды қолдануы, терапиялық арсеналдағы дәрілік препараттың ережелері туралы егжей-тегжейлі ақпарат ұсынады.

1) Қолдану мақұлданған көрсетілімдерден тыс пайдаланудың потенциалы

Бекітілмеген көрсетілімдерден тыс қолдану үшін дәрілік препаратты қолдану потенциалы бағаланады.

6.2.5.2.7. ҚБЖ CVII модулі "Сәйкестендірілген және әлеуетті қауіптер"

Осы ҚБЖ модулінде айқындалған және әлеуетті жағымсыз реакциялар, басқа дәрілік препараттармен, тағам өнімдері және басқа да заттармен айқындалған және әлеуетті өзара әрекеттесуі туралы, сондай-ақ фармакологиялық класс әсерлері жайында ақпаратты қоса, дәрілік препаратты пайдаланумен байланысты сәйкестендірілген және әлеуетті маңызды қауіптер туралы ақпарат болады.

1. ҚБЖ CVII модулі, "Жаңа сәйкестендірілген қауіптер"

ҚБЖ соңғы берілген уақыттан бері айқындалған қауіпсіздік жөніндегі проблемалар осы бөлімде атап өтіледі және төмендегі тиісті бөлімде жете бағаланады. Бөлімде қауіпсіздік жөніндегі проблеманың себептік факторы; осы қауіп аспектісінің маңызды сәйкестендірілген немесе маңызды әлеуетті қауіп болып табылатыны-табылмайтындығы туралы ақпарат көрсетіледі; қауіптерді азайтудың мүмкін болатын қажетті шаралары немесе қауіптің осы аспектісі бойынша жаңа арнайы зерттеулер (сынақтар) бойынша негіздеме беріледі.

2. ҚБЖ CVII модулі, "Маңызды сәйкестендірілген немесе маңызды әлеуетті қауіптер туралы толық ақпарат"

Бөлімде анағұрлым маңызды сәйкестендірілген немесе маңызды әлеуетті қауіптер туралы толық ақпарат беріледі. Бұл бөлім қысқаша және клиникалық сынақтар нәтижесінде туындаған жағымсыз реакциялардың кестелері мен тізімдері деректерінің іріктемесін немесе медициналық қолдану жөніндегі нұсқаулықтың " Жағымсыз реакциялар" бөлімінің болжамды немесе нақты мазмұнын білдірмейді.

Маңызды қауіп ұғымы жекелеген емделушіге әсер етуін, қауіптің күрделілігі мен халықтың денсаулығына әсерін қоса, бірнеше факторларға байланысты болады. Әдетте қарсы көрсетілімдерге немесе ескертулерге және медициналық қолдану жөніндегі нұсқаулықтың алдын алу шараларына қосылатын кез келген қауіп, осы бөлімге кіргізіледі. Маңызды клиникалық мәні және маңызды фармакологиялық класс әсерлері бар өзара әрекеттесулерді де осы бөлімге қосқан жөн. Сонымен қатар, оларға қатысты нақты ескертулер немесе алдын алу шараларын қажет ететіндей, бірақ халықтың зерттелетін тобының едәуір бөлігіне қатысты туындайтын, пациенттердің өмір сапасына әсер ететін, әрі бұл тиісінше ем болмаған кезде салдарының қиын болуына әкелуі мүмкін (мысалы, қатты құсу және химиотерапиямен немесе өзге де дәрілік терапиямен байланысты құсу), әдетте соншалықты күрделі емес қауіптерді осы бөлімге қосу міндетін қарастыру керек.

Кейбір пайдаланылған дәрілік препарат (мысалы, трансдермальді бұласырларға арналған) утилизациясымен байланысты қауіптер қарастырылады. Сондай-ақ экологияға қауіптіліктің дәрілік препарат утилизациясы кезінде қоршаған ортаға белгілі зиянды әсеріне байланысты туындау жағдайлары болуы мүмкін, мысалы, әсіресе су флорасы мен фаунаға қауіпті болып табылатын және қоқыс тастайтын жерде утилизацияланбайтын заттар.

Қауіптер туралы деректер ұсыну:

Тиісті ақпарат болғанда қауіп туралы егжей-тегжейлі деректер мыналарды қамтиды:

1) жиілігі;

2) халықтың денсаулығына әсер етуі (ауырлығы және күрделілігі/қайтымдылығы/аяқталуы);

3) жекелей пациентке әсер етуі (өмір сапасына әсер етуі);

4) қауіп факторлары (оның ішінде пациентке, дозаға, қауіп кезеңіне қатысты факторлар, аддитивті немесе синергиялық факторлар);

5) жол бермеушілік (яғни алдын ала болжамдау, дамуын болдырмау мүмкіндігі немесе бастапқы сатыда айқындау мүмкіндігі);

6) мүмкін болатын даму механизмі;

7) дереккөз және дәлелдік деңгейі.

Даму жиілігі туралы мәліметтер қауіпсіздік жөніндегі мәліметтер көзін ескере және көрсете отырып келтіріледі. Даму жиілігі өздігінен келген хабарламалар мәліметтерінің негізінде бағаланбайды, өйткені ондай әдіс қажетті сенімділік деңгейіндегі жиілік параметріне баға беруге мүмкіндік жасамайды. Егер маңызды сәйкестендірілген қауіптерге қатысты нақты жиілік есептеп шығарылса, жүйелі зерттеулерді басшылыққа алу керек (мысалы, клиникалық зерттеулер/сынақтар немесе эпидемиологиялық зерттеулер), оларда дәрілік препараттың әсеріне ұшыраған емделушілерінің нақты, және сәйкесінше сәйкестендірілген қауіп белгілері білінген емделушілердің саны белгілі болады.

Қорытынды сәйкесінше өлшем бірліктерін пайдаланып көрсетіледі: мысалы, пациенттер, пациент-күн немесе баламалы бірліктер саны (емдеу курстары, рецептілер және т.б.). Қандай жиілік көрсеткіші пайдаланылып отырғаны көрсетіледі (қорытынды қандай өлшем бірліктерімен көрсетілгені). Сонымен қатар сенімділік аралықтарын көрсету керек. "Белгіленген уақыт аралығындағы пациент саны" өлшем бірлігін пайдаланған кезде, қауіптілік функциясы алдағы уақыт бойына тұрақты болып қалуы әбден мүмкін деген болжамға негізделеді. Керісінше жағдайда оны төмендегідей санаттарға бөлу керек, солардың аясында тұрақтылығы туралы болжам жасалады. Бұл әсіресе, егер емдеу ұзақтығы қауіп факторы болып табылған жағдайда маңызды болуы мүмкін. Қажет болған жағдайда қауіптің көбірек кезеңін анықтау керек. Қауіп жиілігі тұтас алғандағы популяция үшін де және сәйкесінше популяциялық қосалқы топтар үшін де беріледі.

Маңызды сәйкестендірілген қауіптерге келсек, салыстырмалы топтағы осындайлардың даму жиілігі артқаны туралы ақпарат беріледі. Тірі қалу мүмкіндігіне баға беру әдістерін пайдаланып, жағымсыз құбылыстардың дамуына дейінгі уақыты бойынша мәліметтер топтастырылады. Жағымсыз реакциялар дамуының жинақталу ықтималдығы туралы мәліметтер беру үшін, жиынтық қауіптер функциясы пайдаланылуы мүмкін.

Әлеуетті қауіптерге қатысты көзделген популяциядағы базистік жиілігі/таралуы туралы мәліметтер беріледі.

Бірен-саран дәрілік препараттар кіретін ҚБЖ көпшілігі үшін, тікелей қолданылуына немесе құрамына қатысты қауіптер, әдетте қауіпсіздігі тұрғысындағы бөлек қиындық ретінде қарастырылады, мысалы, байқаусызда көктамыр ішіне енгізілуі бөлек дәрілік препарат үшін пероральді түріне де, теріастылық енгізу түріне де қатысты қауіпсіздігі жөніндегі жеке мәселе болып табылады.

Сәйкестендірілген және ықтимал қауіптерге қатысты елеулі айырмашылықтары болуы мүмкін бірнеше дәрілік препаратқа ортақ таралған ҚБЖ келер болсақ, қандай қауіптің қай дәрілік препаратқа қатысты екендігін көрсету үшін, қауіптерді жіктеген дұрыс болып шығады. Төмендегі аталымдарды қарастыру ұсынылады:

1) Әсер етуші затымен байланысты қауіптер

Бұл санатқа дәрілік препараттардың барлығының құрамдары, енгізу тәсілдері мен халықтың көзделген топтары үшін ортақ маңызды сәйкестендірілген немесе ықтимал қауіптер кіруі мүмкін. Ең алдымен, бұл санатқа дәрілік препараттардың көпшілігіне тән қауіптердің көпшілігі кіруі мүмкін.

2) Белгілі бір құраммен немесе енгізу тәсілімен байланысты қауіптер

Мысалдарға екі дәрілік препаратпен жүргізілген ҚБЖ кіруі мүмкін, мысалы бұлшықет ішіне енгізуге арналған ұзақ әсер ететін түрі және пероральді енгізуге арналған түрі. Байқаусызда көктамыр ішіне енгізілуіне қатысты қосымша қиындықтардың пероральді енгізуге арналған дәрілік препараттарға қатысты емесі сөзсіз.

3) Көзделген популяциямен байланысты қауіптер

Педиатриялық популяция физикалық, психикалық және жыныстық дамуға қатысты қосымша қауіптер пайда болуы мүмкін көзделген популяцияға айтарлықтай нақты мысал бола алады, бұл тек қана ересек пациенттерге арналған дәрілік препаратқа қатысты емес.

4) Дәрілік препараттың рецептісіз босатылуға көшірілуіне байланысты қауіптер

3. ҚБЖ CVII модулі, "Басқа дәрілік препараттармен және тағам өнімдерімен өзара әрекеттесулерін қоса, сәйкестендірілген және ықтимал өзара әрекеттесулері" бөлігі

Сәйкестендірілген және ықтимал фармакокинетикалық және фармакодинамикалық өзара әрекеттесулері қолданылу көрсетілімдері бойынша мақұлданған емдеу сызбаларына да, көзделген популяцияда анағұрлым жиі пайдаланылатын дәрілік препараттарға қатысты да қарастырылады. Олардың әрқайсысы үшін қолда бар мәліметтер мен өзара әрекеттесуі мен ықтимал механизмін растайтын дәлелдеу базасын топтастыру керек. Денсаулық үшін қауіптілігі зор, түрлі көрсетілімдер бойынша және халықтың түрлі топтарында туындайтын қауіптерге баға беріледі. Клиникалық маңызды болып табылатын өзара әрекеттесулері ҚБЖ сәйкестендірілген және ықтимал қауіптері туралы бөліміне кірістірілген.

4. ҚБЖ CVII модулі, "Фармакологиялық кластық әсерлері" бөлігі

Бөлімде фармакологиялық класқа тән маңызды қауіптерге сипаттама және баға беріледі. Дәрілік препаратты аталған фармакологиялық топтың басқа дәрілік препараттарына тән жиілікпен қолданған кездегі жағымсыз реакциялардың даму жиілігінің арақатынасына баға беріледі.

Егер туындауы фармакологиялық кластың басқа дәрілік препараттары үшін ортақ болып табылатын қауіп дәрілік препараттың қауіпсіздігіне қатысты қиындық болып есептелмесе, және, соған орай сәйкестендірілген және ықтимал қауіптер тізбесіне кірістірілмесе, қосалқы бөлімде мұны растайтын дәлелдер келтіріледі.

6.2.5.2.8. ҚБЖ CVIII модулі "Қауіпсіздік проблемалары туралы жинақталған ақпарат"

Бөлімде анықталатын қауіпсіздік проблемалары жөніндегі жинақталған ақпарат көрсетіледі.

Қауіпсіздік проблемалары болуы мүмкін:

1) маңызды сәйкестендірілген қауіп;

2) маңызды ықтимал қауіп; немесе

3) жоқ маңызды ақпарат.

ҚБЖ бірнеше дәрілік препаратты қамтыған жағдайда, бұл бөлімде шағын топтарға қауіпсіздік проблемалары бойынша жинақталған ақпаратты бөлу мақсатқа лайықты болып табылады (ҚБЖ CVII модулінде деректердің берілуіне ұқсас), бұл ретте бөлудің төмендегі тәсілі пайдаланылуы мүмкін:

1) әсер етуші затпен байланысты қауіпсіздік жөніндегі проблемалар;

2) белгіленген құрамы немесе енгізу тәсілімен байланысты қауіпсіздік жөніндегі проблемалар;

3) мақсатты популяциямен байланысты қауіпсіздік жөніндегі проблемалар;

4) препаратты рецептісіз босатуға көшумен байланысты қауіпсіздік жөніндегі проблемалар.

6.2.5.3. ҚБЖ III бөлім "Фармакологиялық қадағалау жөніндегі жоспар"

Фармакологиялық қадағалау жоспарының мақсаты тіркеу куәлігі ұстаушысының бұдан әрі қауіпсіздік талаптарында көрсетілген қауіптерді қалайша айқындауды және/немесе сипаттауды жоспарлайтынын анықтау болып табылады. Фармакологиялық қадағалау жөніндегі жоспар төмендегі мақсатта құрылымдалған жоспарды білдіреді:

1) қауіпсіздік жөніндегі жаңа проблемаларды айқындау;

2) қауіпсіздік жөніндегі белгілі қауіп факторларын айқындауды қоса, алдағы сипаттамалары;

3) қауіпсіздік жөніндегі әлеуетті проблемалардың шын мәнінде болуын зерттеу;2

4) жоқ болған маңызды ақпаратты алу әдістерін анықтау.

Фармакологиялық қадағалау жоспары ҚБЖ CVII "Қауіпсіздік жөніндегі спецификация" модулінде жинақталған қауіпсіздік жөніндегі проблемаларға негізделеді.

Фармакологиялық қадағалау қызметі фармакологиялық қадағалау жөніндегі дағдылы шаралар мен фармакологиялық қадағалау бойынша қосымша шаралар болып бөлінеді. Қауіпсіздігі жөніндегі әр мәселеге қатысты тіркеу куәлігінің иесі өз тарапынан жоспарланған фармакологиялық қадағалау жөніндегі шараларды атап көрсетеді. Фармакологиялық қадағалау жоспарлары дәрілік препараттың қауіптеріне сәйкес әзірленеді. Егер фармакологиялық қадағалау жөніндегі дағдылы шаралар тіркеуден кейінгі тиісінше қауіпсіздік мониторингін қамтамасыз ету үшін негізді түрде жеткілікті деп бағаланса және қосымша әрекеттерді (мысалы, қауіпсіздігін зерттеулер) қажет етпесе, қауіпсіздігі жөніндегі мәселелермен ары қарай жұмыс жасауға бағытталған "дағдылы фармакологиялық қадағалауға" негізделеді.

6.2.5.3.1. ҚБЖ III бөлімі, "Фармакологиялық қадағалау жөніндегі дағдылы шаралар" бөлігі

Фармакологиялық қадағалау жөніндегі дағдылы шаралар тіркеу куәлігінің ұстаушысы Қазақстан Республикасының фармакологиялық қадағалау жөніндегі заңы талаптарының орындалуын қамтамасыз ету мақсатында жүйелі түрде жүргізіп отыратын шаралар кешені болып табылады. Фармакологиялық қадағалау жүйесінің мастер-файлында тіркеу куәлігінің иесі аталған мақсатқа қол жеткізу үшін іске асыруы тиіс жүйелер мен процестер туралы егжей-тегжейлі ақпарат бар, ол ақпарат ҚБЖ-ға көшіріп салынбайды.

Қазақстан Республикасының уәкілетті органы тіркеу куәлігінің ұстаушысына қолданыстағы емшараларын өзгертуге, жинақтауға, верификациялауға, баға беруге және өздігінен келіп түскен қысқаша хабар аясында алынған жағымсыз реакциялар туралы ақпарат келтіруге қатысты ұсыным жасауы мүмкін. Бұл жағдайда аталған бөлімде тіркеу куәлігінің иесі фармакоқадағалау жөніндегі дағдылы қызметке уәкілетті органның ұсынымдарына сәйкес енгізілген өзгертулер туралы түсіндірме келтіреді.

Жағымсыз реакцияларды кейіннен қадағалап отыру жөніндегі арнайы сауалнамалар

Егер тіркеу куәлігінің ұстаушысынан ерекше қызығушылық тудырып отырған жағымсыз реакциялар туралы құрылымдалған ақпарат алу үшін, арнайы сауалнама құрастыру талап етілсе немесе ол өзі жоспарлап отырса, ҚБЖ 6 қосымшасында аталған сауалнамалардың көшірмелері беріледі. Арнайы

сауалнамаларды қысқаша хабарланатын, күдік туғызып отырған жағымсыз реакцияларды кейінгі қадағалау шарасы ретінде пайдалану фармакологиялық қадағалаудың дағдылы шараларына жатқызылады.

6.2.5.3.2. ҚБЖ III бөлімі, "Фармакологиялық қадағалау жөніндегі қосымша шаралар" бөлігі

Тіркеу куәліктерінің ұстаушылары фармакологиялық қадағалаудың дағдылы әдістерінің көмегімен қауіптерге тиісінше баға беру/зерттеу жөніндегі мақсатқа қол жеткізу мүмкін болмауы себепті, фармакологиялық қадағалау жөніндегі қосымша шаралар қолданылуы қажет жағдайларға баға береді.

Фармакологиялық қадағалау жөніндегі қосымша шаралардың мақсат(тар)ы, әдетте, бағытталған қауіпсіздігі жөніндегі мәселелерге байланысты бөлінеді. Фармакологиялық қадағалау жоспарының аясындағы зерттеулер, зерттеулердің қауіптерді анықтауға және сипаттауға немесе қауіптерді азайту жөніндегі шаралардың тиімділігін бағалауға бағытталғанына қарамастан, қауіпсіздігі жөніндегі спецификацияда белгіленген мәселелермен байланысты болып келеді. Тіркеу куәлігінің иесі мұнда қауіпсіздігі жөніндегі мәселелерді зерттеуге бағытталған барлық зерттеулерді/сынақтарды, сондай-ақ пайдалы ақпарат беруі мүмкін зерттеулер/сынақтарды қосады, әйтсе де бұл кезде ҚБЖ аясында бағаланатын қауіпсіздігі жөніндегі мәселелер зерттеулердің басымдылық қатарына кірмеуі мүмкін. Бұған тіркеуден кейінгі қауіпсіздігін зерттеулер, фармакоэпидемиология саласындағы зерттеулер, фармакокинетикалық зерттеулер, клиникалық зерттеулер (сынақтар) немесе қосымша клиникаға дейінгі зерттеулер жатады. Аталған зерттеулерді (сынақтарды) жүргізу кезінде сәйкесінше нұсқаулықтар мен заңнамаларды басшылыққа алу керек.

Фармакологиялық қадағалау жөніндегі жоспар аясындағы зерттеулердің/сынақтардың хаттамалары ҚБЖ-ға қосымшаға кірістіріледі.

Фармакологиялық қадағалау жөніндегі қосымша шаралар аясында орындалған зерттеулердің/сынақтардың нәтижелері бойынша жасалған түйіндеме, ҚБЖ-ға қосымшаға кірістіріледі. Жаңа мәліметтердің дәрілік препараттың пайда/қауіп арақатынасына ықпалы мұқият бағаланады және қауіпсіздігі жөніндегі спецификация, фармакологиялық қадағалау жөніндегі жоспар мен қауіптерді азайту жөніндегі жоспар сәйкесінше жолмен, қауіпсіздігі жөніндегі мәліметтерді ескере отырып әзірленіп бітеді.

ТККЗ бойынша айрықша жағдайлар

Қауіптерді азайту шараларының тиімділігін зерттейтін зерттеулерді ерекше қауіптілік факторларымен бірге фармакологиялық қадағалау жоспарына кірістіру, сондай-ақ қауіптерді азайту жоспарында егжей-тегжейлі сипаттау керек.

1)Дәрілік препараттардың пайдаланылуын зерттеулер

Дәрілік препараттардың пайдаланылуын зерттеулер дәрілік препараттардың сәйкесінше аймақтарда пайдаланылуына мониторинг жүргізу үшін ұлттық уәкілетті органдардың талап етуі бойынша, көбінесе мемлекеттің халыққа дәрілік препараттарды сатып алуға кететін қаржысының орнын өтеп беруінің механизмдеріне баға берумен байланысты жүргізілуі мүмкін. Зерттеулердің бұл түрі тікелей дәрілік препараттардың қауіпсіздік аспектілерін зерттеуге арналмаған, бірақ қауіптерді азайту жөніндегі шараларды тиімді болып табылатын-табылмайтындығы, сондай-ақ халықтың көзделген тобындағы демография туралы пайдалы ақпарат беруі мүмкін.

2) Бірлескен зерттеулер

Егер қауіпсіздігі жөніндегі мәселе бір дәрілік препараттан басқасына қатысты болса (немесе бір әсер етуші затқа бірнеше тіркеу куәлігінің иесі келетін болса), ұлттық уәкілетті орган тіркеу куәліктерінің ұстаушыларына біріккен ТККЗ жүргізуді ұсынады. Бірлескен зерттеулерді жүргізу, емделушілер саны шектеулі (сирек аурулар) болған немесе жағымсыз реакциялар сирек байқалатын жағдайларда қажет. Уәкілетті орган мүдделі тіркеу куәлігі ұстаушыларының ТККЗ үшін бірыңғай хаттама әзірлеуге және зерттеуді бірігіп жүргізуге келісімге келуіне ықпал етуде. Егер уәкілетті орган белгілеп берген едәуір уақыт аралығында мүдделі тіркеу куәліктерінің ұстаушылары ақыры бірыңғай хаттама жасауға келісімге келе алмаса, ұлттық уәкілетті орган ТККЗ жүргізу кезеңін белгілеп беруі немесе тіркеу куәлігінің ұстаушылары талап етілген мерзімде толтыратын жалпы негізгі хаттаманы немесе хаттаманың шешуші элементтерін белгілеп беруі мүмкін.

3) Регистр

Регистр проспективтік интервенциялық емес когорттық зерттеулердің бір түрі болып табылады. Регистрге салыстырмалы топтарды қосуды қарастыру ұсынылуда, осыған байланысты, әдетте, белгілі бір дәрілік

препаратпен шектелетін регистрге қарағанда аурулар регистрі дұрысырақ болып есептеледі. Регистр хаттамасы тізілімге сәйкесінше дәрілік препараттар жазып берілген немесе аурулары бірдей емделушілер жөніндегі мәліметтердің енгізілуін қарастырады.

6.2.5.3.3. ҚБЖ III бөлім, "Фармакологиялық қадағалаудың қауіпсіздік жөніндегі проблемаларға қатысты қосымша талаптары бойынша әрекеттер жоспарлары" бөлігі

Фармакологиялық қадағалау бойынша қосымша іс-шаралар болғанда қауіпсіздік жөніндегі әрбір проблемаға қатысты әрекеттердің жоспары төмендегі құрылымға сәйкес ұсынылады:

1) қауіпсіздік жөніндегі проблема;

2) ұсынылатын әрекеттің мақсаты;

3) ұсынылатын әрекет;

4) бағалау мен есептіліктің негізгі кезеңдері.

Қауіпсіздік жөніндегі проблеманың әрбіреуіне қатысты ұсынылатын құрамдастардың бірі әрқашан " дағдылы фармакологиялық қадағалау" болып табылады. ҚБЖ 5 қосымшасындағы "Ұсынылатын әрекет(тер)" тармағында атап өтілген қосымша іс-шаралардан басқа кез келген зерттеуді жүргізу үшін хаттамалар (жоба немесе басқа құжат) ұсынылады.

6.2.5.3.4. ҚБЖ III бөлімі, "Фармакологиялық қадағалау жөніндегі қосымша шаралар бойынша қорытынды кесте" бөлігі

Аталған бөлімде фармакологиялық қадағалау жөніндегі барлық қосымша шаралардың қорытынды кестесі, оларды орындау жоспарланған күндерді қоса берілген.

6.2.5.4. ҚБЖ IV бөлімі "Тіркеуден кейін тиімділігін зерттеулерді жоспарлау"

Тіркеуден кейінгі қауіпсіздігін зерттеулерге қойылатын талаптар қосымша, мақұлданбаған көрсетілімдерді зерттеулерге емес, тек мақұлданған көрсетілімдерге ғана қатысты. Мемлекеттік тіркеу туралы куәлікті алу үшін ерекше міндеттеме және/немесе шарт болып табылатын қауіпсіздігін зерттеулер де ҚБЖ аталған бөліміне кірістіріледі.

6.2.5.4.1. ҚБЖ IV бөлімі, "Тиімділігі туралы мәлімет беру" тарауы

Ұсынылған тиімділігін зерттеулер үшін түсіндірме ретінде және ҚБЖ-ға қосу үшін негізге алатын мәліметтердің болуын қамтамасыз ету үшін, тарауда дәрілік препараттың дәлелденген тиімділігі туралы жалпылама ақпарат, сондай-ақ бұл бағаның қандай клиникалық зерттеулерге/сынақтарға және ақырғы нүктелерге негізделгені жөнінде нұсқау беріледі. Тиімділігіне бағалау жүргізілетін ақырғы нүктелердің нақтылығына баға беріледі.

Бөлімде тіркеуден кейін ары қарай төмендегі аспектілер бойынша тиімділігіне зерттеулер жүргізу қажеттілігіне қысқаша баға беріледі:

1) тиімділігі туралы мәліметтердің көзделген популяциядағы барлық емделушілер үшін қолдануға жарамдылығы;

2) дәрілік препараттың күнделікті медициналық тәжірибедегі тиімділігіне әсер етуі мүмкін факторлар;

3) субпопуляциялардағы емдік әсерінің вариабельділігі.

Аталған бөлімде жоспарланған зерттеулердің/сынақтардың қорытынды кестесі мерзімдері мен орындалуының негізгі сатыларын көрсете отырып берілген. Аталған клиникалық зерттеулер/сынақтар үшін хаттамалар жобалары ҚБЖ 7 қосымшасына кірістіріледі.

6.2.5.5. ҚБЖ V бөлімі "Қауіптерді азайту шаралары"

Қауіпсіздік спецификациясына сәйкес тіркеу куәлігінің ұстаушысы әрбір қауіпсіздігі жөніндегі мәселелерге қатысты қауіптерді азайту жөніндегі қандай шаралардың қажет екендігіне баға береді. Қауіптерді азайту жоспарына анықталған қауіпсіздігі жөніндегі мәселелердің әрқайсысымен байланысты қауіптерді азайту мақсатында қолданылатын қауіптерді азайту жөніндегі шаралар туралы егжей-тегжейлі ақпарат кіреді. Қауіпсіздігі жөніндегі мәселелердің әрқайсысы бойынша қауіптерді азайтудың болжалды шараларына қауіптерді азайтуға бағытталған біреуден артық шаралар кіреді.

Қауіптерді азайту жөніндегі шаралар қауіптерді азайту жөніндегі дағдылы шаралардан және қауіптерді азайту жөніндегі қосымша шаралардан тұрады. Қауіптерді азайту жөніндегі барлық шаралардың нақты айқындалған мақсаты болады.

6.2.5.5.1. ҚБЖ V бөлім, "Қауіптерді азайтудың дағдылы шаралары" бөлімі

Қауіптерді азайтудың дағдылы шаралары әрбір дәрілік препаратқа қатысты жүргізілетін іс-шараларды/ әрекеттерді қамтиды. Дағдылы шаралары мыналарда қолданылады:

- медициналық қолдану жөніндегі нұсқаулық;
- таңбалау;
- қосымша парақ/пациенттерге арналған ақпарат;
- қаптама өлшемі(дері);
- дәрілік препараттардың реттеушілік статусы.

Медициналық қолдану жөніндегі нұсқаулық қауіпті азайтудың маңызды құралы дегенді білдіреді, өйткені медициналық және фармацевтикалық қызметкерлерді, сондай-ақ пациенттерді дәрілік препарат туралы ақпараттандырудың бақыланатын және стандартталатын форматын береді.

1) Қаптамасының өлшемі

Жазып берілген дәрілік препарат бірліктерінің шектелуі қауіптерді азайтуға бағытталған тағы бір дағдылы шара болып табылады. Жазып берілген дәрілік препараттың саны/мөлшері шектелген жағдайда, пациент кезінде белгілі бір қысқа уақыт аралығында емдеуші дәрігеріне баруға мәжбүр болады, бұл оның жай-күйін бақылау процесін оңтайландырады және оның сәйкесінше қадағалаусыз жүру уақытын қысқартады. Дозаланған бірліктердің аздаған мөлшеріне арналған қаптамалардың шығарылуы да (ерекше жағдайларда – бір дозаланған бірлікке) егер негізгі қауіптердің бірі артық дозалану болып саналған жағдайда пайдалы болуы мүмкін.

2) Реттеушілік статус

Дәрілік препарат қолжетімді болатын жағдайларды бақылауға алу оны пайдаланумен немесе дұрыс қолданбаумен байланысты қауіптерді азайтуға көмектесуі мүмкін. Бұған препаратты тағайындалуы мүмкін жағдайларды немесе пациенттің дәрілік препаратты ала алатын жағдайларын реттестіру арқылы қол жеткізуге болады.

Тіркеу куәлігі берілген кезде, дәрілік препараттың жеткізілімінің немесе пайдаланылуының шектеулері туралы, дәрілік препараттың пациенттерүшін қолжетімді болы мүмкін кез-келген жағдайларды қоса егжей-тегжейлі ақпарат кірістіріледі. Әдетте бұл дәрілік препараттың "реттеушілік статусы" деп аталады. Бұл статусқа дәрілік препаратты рецепт арқылы немесе дәрігердің рецептісінсіз сатуға болатын-болмайтындығы туралы ақпарат кіреді. Сонымен қатар оның таратылу орындары да шектелуі мүмкін (мысалы, стационарлық мекемеде ғана қолданумен шектелуі). Тек рецепт арқылы ғана сатып алуға болатын дәрілік препараттарға қатысты қосымша шарттар енгізіледі, атап айтқанда оларды тек арнайы рецепт арқылы ғана сатып алынатын дәрілік препараттар қатарына жатқызуға болады.

Қауіпсіздігі жөніндегі мәселелердің көпшілігі қауіптерді азайту жөніндегі дағдылы шараларды жүзеге асыру кезінде сәйкесінше қарастырылуы мүмкін. Дегенмен, кейбір қауіптерге қатысты қауіпсіздігін азайту жөніндегі дағдылы шаралар жеткіліксіз болуы мүмкін, сондықтан қауіптерді азайтуға бағытталған қосымша шаралар қажет болуы мүмкін.

6.2.5.5.2. ҚБЖ V бөлімі, "Қауіптерді азайтудың қосымша шаралары" тарауы

Қауіптерді азайту жөніндегі қосымша шаралар қауіптерді азайту жөніндегі дағдылы шараларға жатпайтын шаралар болып табылады. Қауіптерді азайту жөніндегі қосымша шаралар, дағдылы шаралар дәрілік препараттың қауіпсіз және тиімді пайдаланылуын қамтамасыз ету үшін жеткіліксіз болып табылған кезде ұсынылады. Қауіптерді азайту жөніндегі қосымша әдістердің бірқатары медицинада қолданылуы жөніндегі нұсқаулықтан және қосымша беттен тыс ақпараттандыру тәсілдеріне негізделген.

Қауіптерді азайту жөніндегі қосымша шаралар бойынша егжей-тегжейлі сипаттама және олардың орындалу қажеттілігіне негіздеме беріледі. Бұл тарауға тек қауіпсіз тиімді пайдаланумен байланысты шаралар кіреді, олар да ғылыми тұрғыдан негізді, сәйкесінше біліктілігі бар мамандар әзірлеген және солар орындайды.

Қауіптерді азайту жөніндегі қосымша шаралар, олар Қазақстан Республикасының уәкілетті органымен келісілгеннен кейін тіркеу куәлігін алуға арналған шарттар болып саналады. Сәйкесінше жағдайларда қауіптерді азайту жөніндегі қосымша шаралар туралы толық ақпарат (соның ішінде оқу материалдарының жұмыс нұсқасы) ҚБЖ 9 қосымшасында келтіріледі.

1) оқыту материалдары

оқыту материалдары жарнамалық сипатта болмайды. Қазақстан Республикасының Уәкілетті органы қауіптерді азайту жоспары аясында әзірленетін оқыту материалдарының келісім алуына және бекітілуіне жауап береді.

Әсер етуші заты бірдей болып келетін дәрілік препараттар үшін түрі мен мазмұны жағынан барынша жақын оқыту материалдарын және емделушілерге арналған материалдар әзірлеу ұсынылады.

6.2.5.5.3. Қауіптерді азайту жоспарының форматы

Бұл бөлімде қауіпсіздік жөніндегі спецификацияда белгіленген қауіпсіздіктің әрбір проблемасы қарастырылады.

Қауіпсіздіктің әрбір проблемасы бойынша төмендегі ақпарат беріледі:

1) қауіпсіздік жөніндегі проблеманың сипаттамасы;

2) ұсынылған әрекет(тер)дің мақсаты;

3) қауіптерді азайтудың дағдылы шаралары;

4) қауіптерді (егер бар болса), азайту бойынша қосымша іс-шаралар, әрбір қосымша іс-шаралар жөніндегі міндеттер және қажеттілігіне негіздеме;

5) қойылған мақсаттарға қол жеткізу тұрғысынан қауіптерді азайту бойынша іс-шаралар тиімділігін бағалаудың тәсілі;

6) қауіптерді азайтудың мақсаты, яғни қабылданған шаралар нәтижелігін бағалаудың критерийлері қандай екендігі;

7) бағалау мен есептіліктің негізгі кезеңдері.

Қауіптерді азайтудың дағдылы шараларына келетін болсақ, медициналық қолдану жөніндегі нұсқаулықта ұсынылатын мәтін қауіпсіздік жөніндегі проблемаларға байланысты ұсынылған қауіптерді азайту жөніндегі басқа да дағдылы іс-шаралардың егжей-тегжейлі сипаттамасымен бірге беріледі.

6.2.5.5.4. Қауіптерді азайту жоспарын жаңарту

ҚБЖ жаңартқанда қауіптерді азайту жөніндегі орындалатын дағдылы және/немесе қосымша шараларға берілетін бағаларды қосу керек. Қауіптерді азайту жөніндегі шараларға ресми баға беру нәтижелері осы тарауға кірістіріледі. Беріліп отырған сыни баға-пікірлердің аясында тіркеу куәлігінің ұстаушысы қауіпті азайтуға қойылған мақсаттарға қол жеткізуге ықпал ететін немесе қауіптерді азайту жөніндегі шаралардың тиімділік деңгейінің төмендеуіне алып келетін факторларды анықтайды және баға береді. Қауіпсіздігі жөніндегі әрбір мәселе бойынша қауіптерді азайту жөнінде орындалатын шараларға қосымша және/немесе өзгерту енгізу қажет болуы мүмкіндігіне қатысты комментарий беріледі.

6.2.5.5.5. ҚБЖ V бөлімі, "Қауіптерді азайту шараларының тиімділігіне баға беру" тарауы

Қауіптерді азайту жөніндегі шаралар, жағымсыз реакциялардың дамуын болдырмауға, жағымсыз реакциялардың даму жиілігін немесе ауырлық дәрежесін азайтуға, дәрілік препаратқа жағымсыз реакция дамыған кезде, жағымсыз салдарлардың емделушіге әсер етуінің жағымсыз салдарларын азайтуға бағытталған әрекеттер болып табылады. Осы мақсаттарды іске асыру кезінде қауіптерді азайту жөніндегі әрекеттердің тиімділігіне баға беруді жағымсыз реакциялармен байланысты жағымсыз салдарлардың азайғанына және сәйкесінше, дәрілік препараттың пайда/қауіп арақатынасының оңтайландырылғанына көз жеткізу үшін, дәрілік препараттың шығарылғаннан кейінгі кезеңінің барлық циклы бойына жүргізу керек.

Қауіптерді азайту жөніндегі нақты бір стратегияның тиімсіздігі анықталған жағдайда, баламалы шаралар әзірленеді және енгізіледі. Белгілі бір жағдайларда бағалаудың нәтижесінде, қауіптерді азайту жөніндегі шаралар пайдасы қаупінен асатын жағдайларда дәрілік препараттың қолданылуын қамтамасыз ету үшін, қауіптерді талап етілген дәрежеде бақылай алмайды деген қорытынды шығаруға болады, бұл дәрілік препаратты нарықтан қайтарып алу немесе оның қолданылуын емделушілердің тек пайдасы қауіптерінен асып түсетін тобына қатысты қолданылуымен шектеу қажеттігін білдіреді.

6.2.5.6. ҚБЖ VI бөлім "Қауіптерді азайту жоспарының түйіні"

Қоғамға арналған әрбір дәрілік препарат үшін ҚБЖ түйінінің қолжетімділігі қамтамасыз етіледі. Түйінге қауіптерді азайту жөніндегі іс-шараларды ерекше бөлінген ҚБЖ шешуші элементтерін қамтиды. Қарастырылып отырған дәрілік препараттың қауіпсіздігі спецификациясына келетін болсақ, онда сәйкестендірілген және әлеуетті қауіптер, сондай-ақ жоқ болған ақпарат туралы маңызды ақпарат қамтылады.

ҚБЖ осы бөлімінде ҚБЖ CI, CVII модульдеріне және ҚБЖ IV және V бөлімдеріне негізделген төмендегі талдап жинақталған ақпараттар болады:

1. ауру эпидемиологиясына шолу;

2. пайдасы/тиімділігін бағалау жөніндегі талдап жинақталған деректер;

3. қауіпсіздік жөніндегі проблемалар бойынша талдап жинақталған ақпарат;

4. қауіпсіздік жөніндегі проблемалар бойынша талдап жинақталған ақпарат;

5. кестелер:

қауіпсіздік жөніндегі проблемалардың әрқайсысына қатысты қауіптерді азайту жөніндегі іс-шаралар бойынша талдап жинақталған ақпарат;

тіркеуден кейінгі даму жоспары (қауіпсіздік және тиімділікке қатысты), онда тіркеу куәлігін алу талаптары болып табылатын барлық іс-шаралар бойынша егжей-тегжейлі сипаттама және түсіндірме қамтылады.

6.2.5.6.1. ҚБЖ VI бөлімі, "Ауру эпидемиологиясына шолу және күтілетін пайдасының түйіндемесі" тарауы

Тіркеу куәлігінің ұстаушысы дәрілік препаратты тағайындауға көрсетілім болып табылған аурудың (жағдайдың) эпидемиологиясы жөніндегі мәліметтерді топтастырады, ол туралы ҚБЖ CI модулінде егжей-тегжейлі сипатталған. Сонымен қатар ақпарат көзделген популяцияға дейін фактілерді жайып салу әдісімен және сәйкесінше мамандандырылмаған тілмен жеткізіледі. Егер дәрілік препарат диагностикалық құрал ретінде қолданылса, анестезия кезінде пайдаланылса немесе соған ұқсас нақты аурумен /жағдаймен байланысты емес басқа да көрсетілімдері болса, бұл шолу тарауын пайдаланбауға болады.

6.2.5.6.2. ҚБЖ VI бөлімі, "Қауіпсіздігі жөніндегі мәселелер бойынша жалпылама ақпарат (қарапайым тілмен)" тарауы

Аталған тарауда қауіпсіздігі жөніндегі мәселелерді көпшілікке ортақ, түсінікті тілмен қысқаша сипаттау керек. Тарауға сонымен қатар қауіпсіздігі жөніндегі мәселелерге негіз болған жағдайлардың жиілігі мен ауырлық дәрежесінің сипаттамасы кіреді. Маңыздылығы зор қауіптерге келсек, аталған қауіптердің, сондай-ақ оларға баға беруде болуы мүмкін белгісіздіктердің (мысалы, осы кластың қосылыстарына тән, бірақ аталған дәрілік препаратты тағайындаған кездегі клиникалық зерттеулерден анықталмаған) туындау себептері түсіндіріледі. Жоқ болып отырған маңызды ақпаратқа қатысты, оның көзделген популяцияға қандай әсер беруі мүмкін екендігі және ұсынымдарға қалай әсер ететіні (мысалы, қарсы көрсетілімдердің, сақтандырулардың болуы) көрсетіледі.

6.2.5.6.3. ҚБЖ VI бөлімі, "Қауіпсіздігі жөніндегі мәселелер бойынша қауіптерді азайту шараларының қорытынды кестесі" тарауы

Бұл тарауда қауіпсіздігі жөніндегі мәселелер атап өтіледі және қауіпсіздігі жөніндегі әрбір мәселе үшін ұсынылған қауіптерді азайту жөніндегі шаралардың түйіндемесі келтіріледі. Қауіптерді азайту жоспары біреуден көп болса (ҚБЖ V бөлімі), олардың әрқайсысы үшін бөлек кесте ұсынылады.

6.2.5.6.4. ҚБЖ VI бөлімі, "Жоспарланып отырған, фармакологиялық қадағалаудың тиімділігі мен дамуына баға беру жөніндегі тіркеуден кейінгі қызметтер" тарауы

Бұл тараудағы кестеде тиімділігін және қауіпсіздігі жөніндегі мәселелерді ары қарай зерттеулерге қатысты жоспарланған шаралардың тізімі беріледі. Жоспарланған тіркеуден кейінгі шолу жасаудың мақсаты дәрілік препараттың тиімділігі мен фармакоқадағалауды бағалауға қатысты дамыту, сондай-ақ әр зерттеумен немесе шарамен байланысты негізгі сатыларын қарастыру болып табылады. Бұл кесте 6.2.5.3.4. және 6.2.5.4.1. бөлімдерін біріктіреді. Кестенің әр жолында зерттеулердің жүргізілу себептері, зерттеулердің атауы мен қысқаша сипаттамасы, мерзімдері мен негізгі орындалу сатылары көрсетіледі.

6.2.5.6.5. ҚБЖ VI бөлімі, "ҚБЖ енгізілген өзгертулердің түйіндемесі" тарауы

Тарауда ҚБЖ-ға хронологиялық тәртіппен енгізілген барлық елеулі өзгертулердің тізбесін көрсете отырып , кесте түрінде ақпарат келтіріледі. Ақпаратқа, мысалы, қауіпсіздігі жөніндегі жаңа мәселелердің немесе бұрын белгіленген шектеулердің жоспарға енгізілген күні, қауіпсіздігіне жүргізілген жаңа зерттеулердің қосылған немесе аяқталған күндері, қауіптерді азайту жөніндегі жоспарға енгізілген өзгертулердің қысқаша түйіндемесі, сондай-ақ аталған өзгертулердің келісілген күні кіреді.

6.2.5.7. ҚБЖ VII бөлім "Қауіптерді басқару жоспарына қосымша"

ҚБЖ құрамында төмендегі қосымшалар бар:

ҚБЖ 1 қосымша:	Медициналық қолдану жөніндегі нұсқаулық пен қосымша парақтың ағымдағы нұсқасы (немесе ұсынылатын, егер дәрілік препарат тіркелмеген болса)
ҚБЖ 2 қосымша:	Клиникалық зерттеулер/сынақтардың орындалатын және аяқталған бағдарламаларына қысқаша шолу
ҚБЖ 3 қосымша:	Фармакоэпидемиологиялық зерттеулердің орындалатын және аяқталған бағдарламаларына қысқаша шолу
ҚБЖ 4 қосымша:	ҚБЖ III бөлігі бойынша ұсынылатын және жүргізілетін зерттеулер хаттамалары
ҚБЖ 5 қосымша:	Жағымсыз реакцияларды кейіннен бақылаудың арнайы түрлері

ҚБЖ 6 қосымша:	ҚБЖ IV бөлігі бойынша ұсынылатын және жүргізілетін зерттеулер хаттамалары
ҚБЖ 7 қосымша:	Зерттеулер/сынақтар туралы жаңа қолжетімді есептер
ҚБЖ 8 қосымша:	Қауіптерді азайту жөніндегі ұсынылған қосымша іс-шаралар туралы толық ақпарат (қолданылатын)
ҚБЖ 9 қосымша:	Басқа да қосымша деректер (сілтемелік материалд қоса)

6.2.6. Қауіптерді басқару жоспары мен қауіпсіздігі жөнінде жүйелі түрде есеп беру арасындағы өзара байланыстылық

Фармакологиялық қадағалаудың тіркеуден кейінгі негізгі құжаттары ҚБЖ және қауіпсіздігі жөніндегі жүйелі есеп беру (ҚЖЕ) болып табылады. ҚЖЕ негізгі мақсаты қаупі мен пайдасына тіркеу алды және тіркеуден кейінгі интеграцияланған баға беру болып табылады, ал ҚБЖ мақсаты қаупі мен пайдасының балансын тіркеу алды және тіркеуден кейінгі басқару және жоспарлау болып табылады, осылайша аталған құжаттар өзара бір-бірін толықтырушы болып табылады. ҚЖЕ қауіпсіздіктің жалпы профилін дәрілік препараттың қаупі мен пайдасына белгілі бір уақыт аралығында интеграцияланған баға беру профилінің бір бөлігі ретінде қарастырады, сондықтан онда дәрілік препараттың қаупі мен пайдасының жалпы профилі қарастырылады (болуы мүмкін жағымсыз реакциялардың айтарлықтай кең ауқымында). Қауіптердің тек азғантай бөлігі ғана маңызды сәйкестендірілген немесе маңызды ықтимал қауіптерге жіктеледі және ҚБЖ аясындағы қауіпсіздігі жөніндегі мәселелер ретінде қарастырылады деп күтілуде.

Егер ҚЖЕ пен ҚБЖ бір мезгілде берілсе, ҚБЖ қауіпсіздігі мен тиімділігінің профилі бойынша ҚЖЕ-де жасалған қорытындыны көрсетеді. Мысалы, егер ҚЖЕ-да жаңа дабылдың анықталғаны және оның маңызды сәйкестендірілген немесе маңызды ықтимал қауіптердің қатарына жатқызылғаны туралы қорытынды жасалса, ол қауіп ҚБЖ жаңартылған нұсқасына ҚЖЕ-мен бір мезгілде берілетін қауіпсіздігі жөніндегі мәселелердің қатарына кіреді. Фармакологиялық қадағалау жоспары мен қауіптерді азайту жоспары бұл жағдайда сәйкесінше жолмен тіркеу куәлігі ұстаушысының аталған қауіпсіздік және қатарлас қауіптерді азайту шаралары жөніндегі мәселені ары қарай зерттеуге қатысты ұсыныстарын көрсете отырып жаңартылады.

6.2.7. Қауіптерді басқару жоспарын бағалау принциптері

Дәрілік препарат үшін қауіптерді басқару жоспарын дайындау немесе қайта қарау кезінде қарастырылатын негізгі мәселелер:

6.2.7.1. Қауіпсіздігі жөніндегі спецификация

1) Қауіпсіздік спецификациясына барлық тиісті бөлімдерінің қосылған-қосылмағандығы.

2) Қауіпсіздік спецификациясын құрастыру кезінде барлық сәйкесінше мәліметтердің қарастырылған-қарастырылмағандығы, яғни тіркеу құжаттарының басқа тарауларында маңызды (шешілмеген), қауіпсіздігі жөніндегі спецификацияда қарастырылмаған мәселелердің бар-жоқтығы.

3) Егер көзделген популяцияның бір бөлігі зерттелмесе, ықтмал қауіптермен және жоқ ақпараттармен байланысты сәйкесінше қауіпсіздігі жөніндегі мәселелердің кірістірілген-кірістірілмегендігі.

4) Қауіпсіздігі жөніндегі мәліметтер базасында қандай шектеулердің бар екендігі, және оның дәрілік препараттың қауіпсіздік профилін бағалауға қатысты қандай сенімділік дәрежесін қамтамасыз ететіндігі.

5) Қауіпсіздік жөніндегі спецификацияға спецификалық қауіптерге берілген, мысалы, мақұлданбаған көрсетілімдер бойынша қолданылуы, дұрыс қолданылмау қаупі және тәуелділіктің даму қаупі, медициналық қате кету қаупі, жұқпалы агенттердің берілу қаупі сияқты бағалардың кірістірілген-кірістірілмегендігі.

6) Қауіпсіздік жөніндегі спецификация дәрілік препараттарға қатысты мәселелердің нақты көрінісін бере алатындығы (яғни, маңызды анықталған қауіптер, маңызды ықтимал қауіптер және жоқ болып отырған маңызды ақпараттар).

7) Генериктік дәрілік препараттың қауіпсіздік жөніндегі спецификациясында референттік дәрілік препарат үшін белгіленген қауіпсіздігі жөніндегі барлық жағдайлардың бар-жоқтығы.

8) Дәрілік препараттың терапевтік арсеналдағы көрсетілген орны болжалды тағайындалуына және қазіргі заманғы медициналық тәжірибеге сәйкес келетін-келмейтіндігі.

6.2.7.2. Фармакологиялық қадағалау жоспары

1) Қауіпсіздік жөніндегі спецификацияда белгіленген қауіпсіздігі жөніндегі мәселелердің барлығының жоспары енгізілген-енгізілмегендігі.

2) Фармакологиялық қадағалау жөніндегі нақты шаралардың жеткілікті-жеткілікті еместігі (фармакологиялық қадағалау жүйесінің сипаттамасында келтірілгендей) немесе Фармакологиялық қадағалау бойынша қосымша шараларды қолдану қажеттілігінің бары.

3) Фармакологиялық қадағалау жөніндегі жоспарда фармакологиялық қадағалау қызметіне нақты анықтама және сипаттама берілген-берілмегендігі, бұл ақпараттың қауіптерді сәйкестендіру немесе сипаттау немесе жоқ ақпаратты бере алу үшін жеткілікті болып табылатын-табылмайтындығы.

4) Дәрілік препаратты қолдану кезінде кеткен медициналық қателер үшін ҚБЖ-ға мониторингіне арналған сәйкесінше және талапқа сай ұсыныстардың кірістірілген-кірістірілмегендігі.

5) Ұсынылған қосымша зерттеулердің/сынақтардың қажетті және/немесе пайдалы болып табылатын-табылмайтындығы.

6) Зерттеулер хаттамаларының ұсынылған жобаларына сәйкес фармакоқадағалау жоспарындағы ұсынылған зерттеулердің ғылыми мәселелерді зерттеу үшін талапқа сай және орындалатын болып табылатын-табылмайтындығы.

7) Нәтижелерді беру және фармакологиялық қадағалау жоспарын жаңарту үшін ұсынылған шараларға қатысты сәйкесінше негізгі мерзімдері мен сатыларының анықталған-анықталмағандығы.

6.2.7.3. Тіркеуден кейінгі қауіпсіздігін зерттеу жоспарлары

1) Дәрілік препараттың тиімділігінің сипаттамасы мен зерттеулер және олар негізделген ақырғы нүктелер туралы ақпараттың тіркеу құжатының мазмұнына сәйкес келетін-келмейтіндігі.

2) Ұсынылған зерттеулердің қайсы біреуі жарнамалық сипатқа ие еместігі (яғни, бірінші кезектегі және дәрілік препаратқа сұранысты арттыруға арналған мақсат ретінде алдына нақты ғылыми мәселені қоятын зерттеулер).

3) Мәліметтердің қаншалықты сенімді екендігі және тіркеу куәлігін алудың негізгі шарты ретінде тиімділігіне ары қарай зерттеу жүргізуге сұрату жіберу қажеттілігінің бар-жоқтығы.

6.2.7.4. Қауіптерді азайту жөніндегі шаралар

1) Дәрілік препарат туралы ақпарат барлық маңызды анықталған қауіптер мен жоқ болып отырған маңызды ақпаратты тиісінше көрсете ала ма.

2) Дәрілік препарат туралы ақпаратқа дәрілік препараттың қауіпсіз және тиімді қолданылуына қатысты өзектілігі жеткілікті ықтимал қауіптердің кірістірілген-кірістірілмегендігі.

3) Қауіптер мен оларды анықтаудың ұсынылған үлгісі медицинада қолданылуы жөніндегі нұсқаулықтағы ақпараттар мен ұсынымдарға сәйкес келетін-келмейтіндігі.

4) Дәрілік препаратты қолдану кезіндегі медициналық қателердің қауіптерін азайту жолдарын қарастырған-қарастырмағандығы.

5) Бұл ақпараттың дәрілік препарат туралы сәйкесінше ақпараттарға қосылған-қосылмағандығы, шаралар (қажет болған жағдайда, құрылғының құрылымын әзірлеуді қоса) және қаптамасының дизайны.

6) Қауіптерді азайту жөніндегі шаралардың қауіптерге сай және жеткілікті болған-болмағандығы.

7) Қауіптерді азайту жөніндегі қосымша шаралардың ұсынылған-ұсынылмағандығы және олардың қауіптерге сай бағаланған және талапқа сай негізделген болуының мүмкіндігі.

8) Қауіптерді азайту жөніндегі шаралардың тиімділігін өлшеу және бағалау үшін ұсынылған әдістемелердің егжей-тегжейлі сипаттамасының қосылған-қосылмағандығы және олардың мақсатқа сай болып табылатын-табылмайтындығы.

9) Қауіптерді азайту жөніндегі қосымша шаралардың тиімділігін бағалау критерийлерінің әуел бастан анықталған-анықталмағандығы.

6.2.7.5. Жаңартылуына баға беру кезінде

1) Жаңа мәліметтердің қауіпсіздігі жөніндегі спецификацияға қосылған-қосылмағандығы.

2) Фармакологиялық қадағалау жоспарына сәйкесінше өзгертулердің енгізілген-енгізілмегендігі (егер қажет болса, жаңа мәліметтерді ескере отырып).

3) Қауіптерді азайту жөніндегі енгізілген шаралардың қаншалықты тиімді болғандығы.

4) Қажет болған жағдайларда қауіптерді азайту жөніндегі шараларға өзгерту енгізудің ұсынылған-ұсынылмағандығы.

5) Жаңа мәліметтердің пайда/қауіп арақатынасына ресми баға беру қажет екендігін көрсететін-көрсетпейтіндігі (егер бұл әлі ҚЖЕ-де жасалмаған болса).

6.2.8. Сапа жүйелері және құжаттамаларды басқару

ҚБЖ жазып шығу процесіне сарапшылар көптеп тартылуы мүмкін екендігіне қарамастан, оның сапасына, дәлдігі мен ғылыми толыққандылығына ақырғы жауапкершілік Қазақстан Республикасындағы фармакологиялық қадағалау жөніндегі уәкілетті тұлғаларға жүктеледі. Тіркеу куәлігінің ұстаушысы жаңа ақпарат қолжетімді болған, және сапасын қамтамасыз ету қағидаларын қолданатын кезде, осы нұсқаулықтың 2 тарауы "Сапа жүйесіне қойылатын талаптарда" келтірілген ҚБЖ жаңартылуына жауап береді. Тіркеу куәліктерінің ұстаушысы ҚБЖ уәкілетті ұйымға берілген күндері мен ҚБЖ әр нұсқасына енгізілген барлық елеулі өзгертулерді көрсете отырып беру рәсімдерін бақылау мен құжатталуын қамтамасыз етеді. Аталған жазбаларды, ҚБЖ мен ҚБЖ аясындағы ақпаратқа қатысы бар кез келген құжаттарды фармакологиялық қадағалау жөніндегі білікті инспекторлар тексеруі мүмкін.

6.3. ҚБЖ ұсынуға қойылатын талаптар

6.3.1. ҚБЖ берілетін жағдайлар.

ҚБЖ ұсыну немесе, сәйкесінше жағдайларда, оның жаңарту, дәрілік препараттың шығарылған сәтінен бастап бүкіл циклы бойына кез-келген уақытта қажет болуы мүмкін.

6.3.1.1. Дәрілік препаратты мемлекеттік тіркеуге өтініш алғаш рет берілген кезде, ҚБЖ төмендегі жағдайларда ұсынылады:

1) құрамында бұрын Қазақстан Республикасында тіркелмеген әсер етуші заттардың біріктірілімі бар дәрілік препаратты мемлекеттік тіркеуге беру кезінде;

2) құрамында бұрын Қазақстан Республикасында тіркелген әсер етуші заттардың біріктірілімі бар дәрілік препаратты мемлекеттік тіркеуге беру кезінде.

3) шығу тегі биологиялық дәрілік препаратты мемлекеттік тіркеуге өтініш беру кезінде;

Уәкілетті ұйым дәрілік препаратты мемлекеттік тіркеуге өтініш беру кезінде және басқа да жағдайларда, дәрілік препараттың қолданылуын қамтамасыз ету пайдасы қаупінен асып түсетін кезде фармакоқадағалау бойынша қосымша шараларды немесе қауіптерді азайту жөніндегі шараларды енгізуді талап ететін ҚБЖ ұсынуды қажет етуі мүмкін.

6.3.1.2. Уәкілетті ұйым мына жағдайларда ҚБЖ берілуін сұрастырады:

1) бұрыннан бар мемлекеттік тіркеу туралы куәлікке, қолданылу саласына, өндірістік процестерінің аспектілеріне елеулі өзгертулер енгізуде:

жаңа дәрілік түр;

жаңа енгізу тәсілі;

биотехнологиялық дәрілік препараттарды өндірудің жаңа тәсілі;

педиатриялық көрсетілімдерді енгізу;

көрсетілімдеріндегі басқа елеулі өзгерістер;

2) ұлттық уәкілетті органның талап етуі бойынша, егер пайдасы мен қаупінің арақатынасына әсер ететін қауіпсіздігі жөніндегі мәселе бар болса;

3) мемлекеттік тіркеу туралы куәлікті ұзартқан кезде, егер дәрілік препаратқа қатысты қауіптерді басқару жоспары бұрыннан бар болса.

6.3.1.1. Ерекше жағдайлардағы талаптар

Әдетте, ҚБЖ барлық бөлімдері келтіріледі. Дегенмен, төменде сипатталған кей жағдайларда, егер тек уәкілетті орган басқа талаптар қоймаса, пропорционалдық концепциясына сәйкес кейбір бөлімдері немесе модульдері ыдыратылуы мүмкін. Дегенмен, қауіпсіздігі жөніндегі, осы тараудағы референттік дәрілік препаратқа қатысты анықталған, ҚБЖ жалпы ұсынымдарынан тыс кез-келген мәселелер, енді өзекті болып табылмайтын жағдайларды қоспағанда, ҚБЖ CVIII модуліне кірістіріледі.

1) Генериктік дәрілік препараттардың тіркеуге алғаш рет берілуі

Генериктік дәрілік препараттар түпнұсқалық дәрілік препараттар бойынша қауіптерді басқару жоспары енгізілген тіркеуге алғаш рет берілген жағдайда, қауіпсіздігі жөніндегі спецификациясының CII-CV тараулары төмен түсірілуі мүмкін. ҚБЖ CVI тарауы, егер тек генериктік дәрілік препарат өзінің қасиеттері жағынан, бұл қауіпсіздік профиліне әсер етуі мүмкін болатындай айтарлықтай өзгешеленбесе, немесе егер ұлттық уәкілетті орган басқаша талап етпесе, түпнұсқалық дәрілік препарат үшін белгіленген қауіпсіздігі жөніндегі мәселелері

туралы ақпарат беруге негізделеді. Егер түпнұсқалық дәрілік препаратқа қатысты фармакологиялық қадағалау немесе тиімділігіне зерттеу жүргізу бойынша ешқандай қосымша шаралар енгізілмеген жағдайда, тіреу куәлігін алудың шарты ретінде, ҚБЖ VI бөлімінде жоспарланып отырған тіркеуден кейінгі дамытудың ҚБЖ III және IV бөлімдері берілмеуі мүмкін.

ҚБЖ жаңартылымын беру кезінде, ҚБЖ CV модулі кірістіріледі.

2) Қазақстан Республикасы аумағында 10 жыл бойы тіркелген дәрілік препараттың медицинада қолданылуы жөніндегі жаңа көрсетілім қосуға өтініш беру.

Қазақстан Республикасы аумағында 10 жыл бойы тіркеліп келген дәрілік препаратқа медицинада қолданылуы жөніндегі жаңа көрсетілім қосуға өтініш беру кезінде, бұрыннан мақұлданған көрсетілімдеріне байланысты клиникалық зерттеулердің (сынақтардың) мәліметтері ҚБЖ CIII модулінен алынып тасталуы мүмкін, ал ҚБЖ CIV модуліне, егер тек уәкілетті орган басқаша талаптар қоймаса, тек популяцияның көзделген топтарына қатысты жаңа көрсетілім бойынша жаңа ақпарат кіргізіледі. Дегенмен, ҚБЖ CIV модулінің қарастыру нысанасы болып табылатын халықтың ерекше топтарында бұрын тіркелген дәрілік препараттарды пайдалану тәжірибесі туралы деректер қосылуы мүмкін.

Бастапқы мемлекеттік тіркеуге өтініш берген кезде ҚБЖ бөлімдері бойынша деректер ұсынуға қойылатын талаптар 1 кестеде көрсетілген.

1 кесте. Мемлекеттік тіркеу туралы куәлік алуға өтініш берген кезде ҚБЖ бөлімдері бойынша деректер ұсынуға қойылатын талаптар

Берілетін түрі	I бөлім	I I бөлім. CI тарау	I I бөлім. CII тарау	I I бөлім. CIII тарау	I I бөлім. CIV тарау	I I бөлім. CV тарау	I I бөлім. CVI	I I бөлім. CVIa тару	I I бөлім. CVII тарау	I I бөлім. CVIII тарау	III бөлім	I V бөлім	V блім	V I бөлім	VII бөлім
Жаңа белсенді зат	+	+		+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Биоана-лог	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Генерик-тік дәрілік препарат	+						+	+	+	+	*	*	+	*	+
Белгілен-ген біріктірі-лімдр	+		‡	‡	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Ұқсас белсенді зат	+	+	*	*		+	+	+	+	+	+	+	+	+	+

‡ Белгілі бір жағдайларда түсірілуі мүмкін

* Модификацияланған талаптар

3) Қазақстан Республикасы аумағында 10 жыл бойы айналымда жүрген дәрілік препараттарға арналған қауіптерді басқарудың бастапқы жоспары

Егер уәкілетті ұйым өзге де талаптарды белгілемесе, онда Қазақстан Республикасы нарығында өткізілетін бастапқы ҚБЖ ұсынатын тіркеу куәлігінің ұстаушылары келесі талаптар сақталғанда CII және CV модульдерін босатады:

1. дәрілік препарат нарыққа ҚБЖ қойылатын талаптар белгіленгеннен 10 жыл бұрын немесе одан ерте шығарылған;

2. ҚБЖ қойылатын талаптар қолда бар тіркеу куәлігіне, қолдану саласына, өндірістік процесс аспектілеріне елеулі өзгерістер енгізуге өтініш берумен байланысты емес.

Егер 2 талап қолданылмаса, осы өзгерістерге байланысты клиникалық зерттеулер/сынақтардың деректері ҚБЖ CIII модулінде ұсынылады, ал ҚБЖ dV модулі алып тасталуы мүмкін. Қолда бар тіркеуден кейінгі деректер мен олардың емделушілер мақсатты топтарында іске асатындығын талқылау ҚБЖ CV бөлігіне толық таратып жазылады.

6.3.2. Қауіптерді басқару жоспарын жаңарту

Егер ҚБЖ бұрын тіркеу куәлігінің ұстаушысы әсер етуші заты үшін тіркеу рәсімі кезінде берген болса, басқалай талаптар туралы келісілген жағдайлардан басқасында, кейінгі кез-келген ұсынымдарының жаңартылған түрі болады. ҚБЖ әр берілуінің нақты нұсқасының нөмірі мен күні болады. Бұл ҚБЖ толығымен берілуіне немесе оның тек бір бөлігінің немесе модулінің берілуіне қатысты. Сәйкестендірілген ақпарат берілген өзгертулері бар нұсқалары соңғы нұсқа берілген сәттен бастап өзгертулердің толық сипаттамасы кірістірілген ілеспе хатпен бірге беріледі.

ҚБЖ жаңартуларын беру мерзімдері оны енгізген кезде белгіленеді және реттеушілік статусын сақтаудың шарты да болып табылады. Аталған белгіленген мерзімдер барынша қолжетімді болып табылады және ҚБЖ-ға жаңартуларды берудің белгіленген кестесінен тыс қосылған сәйкесінше дәрілік препараттардың пайдасы мен қаупінің арақатынасына баға беруде елеулі өзгерістер анықталған жағдайда, тіркеу куәлігінің ұстаушысын дәрілік препараттың қауіпсіздік профилін және жаңартылған ҚБЖ беру жөніндегі талаптарды бақылау жөніндегі жауапкершіліктен босатпайды.

Егер ҚБЖ соңғы берілген сәтінен бастап ешқандай өзгертулер енгізілмесе (яғни жоспарлы жаңартылуы рәсім аяқталғаннан кейін жақын арада орын алады), тіркеу куәлігі иесінің өзгертулердің жоқтығы түсіндірілетін хат жіберуіне, және уәкілетті органмен келісе отырып, ҚБЖ жаңартылуын бермеуіне болады.

Егер басқаша келісілмесе, дәрілік препарат үшін ҚЖЕ мен ҚБЖ қажет болып табылатын жағдайларда, ҚБЖ жоспарлы жаңартулары ҚЖЕ секілді уақытта беріледі.

ҚБЖ жаңартқаннан кейін қауіптерді төмендету жөніндегі жоспарға қажеттілігіне қарай тиімділігіне және қауіптерді төмендету жөніндегі дағдылы және/немесе қосымша шаралардың нәтижелеріне баға беру қосылады (6.2.5.5.4. қараңыз).

6.3.3. Ашықтығы

Уәкілетті ұйым берілетін ҚБЖ бағалауының нәтижелері бойынша есептер мен ҚБЖ түйіндемесінің сәйкесінше веб-портал арқылы өзара қолжетімді болуын қамтамасыз етеді.

7. Дәрілік препараттарға жағымсыз реакциялар туралы ақпаратпен жұмыс жасауды ұйымдастыру

7.1. Құрылымдары мен процестері

Тарауда дәрілік препараттарға күдікті жағымсыз реакциялар туралы хабарламаларды жинау, тіркеу және ұсыну шараларының негізгі принциптері белгіленеді.

7.1.1. Жағымсыз реакциялар туралы хабарламаларды жинау

Уәкілетті ұйым мен тіркеу куәліктерінің ұстаушылары дәрілік препараттарды қолданумен байланысты күдікті жағымсыз реакциялар туралы алдын-ала сұратусыз түрлі көздерден алынған және сұрату бойынша түскен барлық хабарламаларды жинау мен ретке келтіруді жүргізу үшін тиісті шаралар қабылдау керек.

Жағымсыз реакциялар туралы хабарламаларды жеткілікті көлемде жинау және оларға кейіннен ғылыми негізделген баға беру мүмкіндігін қамтамасыз ету мақсатында фармакологиялық қадағалау жүйесін дамыту қажет.

Жүйе, жағымсыз реакциялар туралы жиналған хабарламалардың түпнұсқалылығына, түсініктілігіне, нақтылығына, бірізділігіне, тексеру жүргізу мүмкіндігіне және клиникалық бағалау үшін деректерінің барынша толықтығына қатысты сапасының тиісті бағалануын қамтамасыз ететіндей сипатта әзірленуі тиіс.

Жүйені ол күдікті жағымсыз реакциялар туралы есептерді уақытында валидациялауға және олармен уәкілетті органдар және тіркеу куәліктерінің ұстаушыларымен заңмен белгіленген мерзімдерде алмасып отыруға мүмкіндік беретін сипатта құрылымдандыру керек.

7.1.1.1. Сұратусыз алынған хабарламалар

7.1.1.1.1. Өздігінен келіп түскен хабарламалар

Өздігінен келіп түскен хабарлама – бұл денсаулық сақтау жүйесі маманының, пациенттің немесе тұтынушының уәкілетті ұйымға, тіркеу куәлігінің ұстаушысына немесе басқа ұйымға (мысалы, Аймақтық орталық, Токсикология орталық) соңғысының тарапынан алдын-ала сұратусыз жіберген және бір немесе одан да көп дәрілік препарат тағайындалған пациенттегі бір немесе одан да көп күдікті жағымсыз реакцияларды сипаттайтын хабарламасы. Өздігінен келіп түскен хабарламаларға зерттеулердің немесе деректер жинауды ұйымдастырудың басқа да түрлері барысында алынған хабарламалар жатпайды.

Күдікті жағымсыз реакцияның дереккөзі жағымсыз реакцияның даму жағдайы туралы ақпарат берген тұлға болып табылады. Егер бір жағымсыз реакция туралы ақпарат денсаулық сақтау жүйесінің қызметкері, пациент немесе тұтынушы сияқты бірнеше дереккөзден келіп түскен жағдайда, барлық дереккөздердің мәліметтері жағымсыз реакция хабарламасы түріндегі "Дереккөз" тарауында қамтылуы тиіс.

"Денсаулық сақтау жүйесінің мамандарына хабарласудың", баспасөздегі жарияланымдардың, тіркеу куәліктерін ұстаушылар өкілдерінің денсаулық сақтау жүйесі мамандарына жүргізген сауалнамасының немесе дәрілік заттар класына қатысты сотқа шағымданулардың нәтижесі болып табылатын хабарламалардың қарқынмен алынуын да өздігінен келіп түскен хабарламалар ден санаған дұрыс.

Пациенттің немесе тұтынушының жағымсыз реакциялар туралы хабарламаларын, кейіннен медициналық тұрғыда расталуына қарамастан, өздігінен келіп түскен хабарламалар ретінде өңдеуден өткізу керек.

Жағымсыз құбылыстың дамуы жөнінде өздігінен хабарлама алынған және оның себеп-салдарлық байланысының бары көрсетілмеген жағдайда, бұл жағымсыз құбылыс жағымсыз реакция ретінде қарастырылады. Осылайша, денсаулық сақтау қызметкерлерінен, пациенттерден немесе тұтынушылардан өздігінен келіп түскен барлық хабарламалар олардың берілуінде өзара байланысының бар екеніне болжам жасалған хабарлама дереккөзі бойынша күдікті жағымсыз реакциялар ретінде қарастырылады. Репортер жағымсыз құбылыс пен күдікті дәрілік препаратты қабылдау арасында өзара байланыстың жоқ екенін көрсеткен хабарламалар бұған қосылмайды.

7.1.1.1.2. Медициналық әдебиетте жарияланған жағымсыз реакциялар туралы хабарламалар

Ғылыми-медициналық әдебиет дәрілік препараттардың қауіпсіздік бейініне және пайда-қауіп арақатынасына, әсіресе, қауіпсіздігімен байланысты жаңа дабылдардың немесе қауіпсіздігі жөніндегі өзекті мәселелердің анықталуына қатысты мониторинг жасау үшін маңызды ақпарат көзі болып табылады . Тіркеу куәліктерінің ұстаушылары анықтамалық деректер базаларының кеңінен пайдаланылатын әдебиетіне аптасына бір реттен сиретпей жүйелі түрде шолу жасау арқылы жарық көру мүмкін жарияланымдар туралы хабардар болу керек. Тіркеу куәлігінің ұстаушысы әдебиетке шолу жасауда мониторингтен өткізілетін дәрілік препаратқа қатысы бар мақалаларға сілтемелер саны барынша көп қамтылған деректер базаларының пайдаланылғанына көз жеткізген жөн. Одан басқа, барлық компаниялар өкілдіктерінің жергілікті медициналық басылымдардағы жарияланымдардан хабардар болуы және олар туралы компанияның қауіпсіздік бөліміне тиісті үлгіде ақпарат беріп отыруы мақұлданады.

Тіркеу куәліктерінің ұстаушылары өздігінен келіп түскен сипаттағы дәрілік препараттармен байланысты жағымсыз реакциялар туралы хабарламаларды және тіркеуден кейінгі интервенциялық емес зерттеулердің барысында анықталған хабарламаларды анықтау немесе тіркеу үшін ғылыми-медициналық әдебиетте жарияланған күдікті жағымсыз реакциялар туралы хабарламаларды, соның ішінде конференциялар материалдарында жарияланған маңызды абстрактілерді немесе монографиялардың жобаларын қарастыру керек.

Егер жарияланымда бірнеше дәрілік препарат аталса, онда тиісті тіркеу куәліктерінің ұстаушысы (лары) анықталған күдікті жағымсыз реакциялармен кемінде ықтималды себеп-салдарлық өзара байланысы бар деп жарияланым авторы (лары) белгілеп берген дәрілік препараттарды ғана қарастыру керек. Бұл тіркеу куәлігінің ұстаушысы мемлекеттік тіркеу туралы куәлік алған, бірақ дәрілік препаратты коммерцияға енгізумен ешқашан айналыспаған елдегі ғылыми-медициналық әдебиетте жарияланған хабарламаларға да қатысты.

Валидті деп бағаланған хабарламаларды қолданыстағы заңнама талаптарына сәйкес уәкілетті органдарға ұсынуға болады. Жағымсыз реакция туралы ақпаратты беру үшін белгіленген уақытты есептеудің басталуы тіркеу куәлігінің ұстаушысының құзырына жағымсыз реакция жағдайы бойынша жедел мәлімдеуге арналған ең аз ақпаратқа қойылатын талаптарға жауап беретін ақпарат келіп түскен сәттен бастап белгіленеді. Хабарланып отырған жағымсыз реакцияның бір жағдайын әр сәйкестендірілген пациент үшін рәсімдеп, ал хабарламада медициналық ақпаратты бағалау үшін маңыздысын беру керек. Жарияланымға жасалған сілтемені (-лерді) жағымсыз реакция туралы хабарлама көзі ретінде келтіру керек.

7.1.1.1.3. Басқа көздерден алынған хабарламалар

Егер тіркеу куәлігін ұстаушыға күдікті жағымсыз реакция туралы хабарлама медициналық емес көзден, мысалы салалық емес баспасөзден немесе басқа ақпарат көздерінен мәлім болса, ол оны өздігінен келіп түскен хабарлама ретінде өңдеу керек. Жағымсыз реакция туралы валидті хабарлама болып табылатын

қажеті аз ақпарат алу жағдайын жұмылдыруға мүмкіндігінше бар күшті салу керек. Хабарламалардың бұл типіне, барлық өздігінен келіп түскен хабарламалар сияқты, хабарламалардың берілу уақытына қарай талаптар қолданылады.

7.1.1.1.4. Ғаламтордан немесе сандық ақпарат құралдарынан алынған күдікті жағымсыз реакциялар туралы ақпарат

Тіркеу куәліктерінің ұстаушылары өздерінің басқаруында немесе жауапкершілігінде болатын Ғаламтор немесе сандық ақпарат құралдарында күдікті жағымсыз реакциялар туралы маңызды хабарламалардың бар-жоғын жүйелі қарап отыру керек. Бұл мәнмәтінде, егер тіркеу куәлігінің ұстаушысы иелік етіп, төлем жасап немесе бақылап отырса, сандық ақпарат құралдары демеуші компания болып саналады. Аталған дереккөздерді тексеріп отыру жүйелілігін ақпараттың енгізілген күнінен бастап санағанда, жағымсыз реакциялар туралы маңызды валидті хабарламалардың уәкілетті органдарға ұсынылу уақытына қойылатын талапты орындау мақсатында қамтамасыз етіледі.

Тіркеу куәліктерінің ұстаушыларына, олардың қолданыстағы талаптарға сәйкес хабарлама жасауын талап ететін маңызды қауіпсіздік мәселелерін сипаттауын тексеру үшін белгілі бір аурулары бар пациенттерге немесе топтарға қолдау көрсету сайттары сияқты арнаулы интернет-сайттарға немесе сандық ақпарат құралдарына белсенді мониторингін жасауға кеңес беріледі. Осы сайттар немесе сандық ақпарат құралдарына мониторинг жасау жүйелілігі мониторингтен өткізілетін дәрілік препаратпен байланысты қауіптермен анықталуы тиіс.

Ғаламтордан немесе сандық ақпарат құралдарынан сұратусыз алынған күдікті жағымсыз реакциялар жағдайларын оларға мәлімдеу уақытына қойылатын талаптар қолданылатын өздігінен келген хабарламалар ретінде де, басқа да өздігінен келген хабарламалар ретінде де өңдеу керек.

Ғаламтордан немесе сандық ақпарат құралдарынан алынған жағымсыз реакциялар жағдайларына қатысты , хабарламаны құрастырушының сәйкестендірілуі нақты тұлғаның болуына, яғни есепті құрастырушының байланыс деректерінің дұрыстығын тексеру мүмкіндігіне қатысты болады (мысалы, электронды поштасының нақты мекенжайы берілген). Байланыс деректерін тек фармакологиялық қадағалау мақсаттарында ғана пайдалану керек. Егер түпкі шығарылған елі көрсетілмесе, онда түпкі шығарушы елі ретінде, мониторингтің қай жерде жасалуына қарай, ақпарат алынған елді пайдалану керек.

Егер тіркеу куәлігін ұстаушыға компания демеушісі болып табылмайтын сандық ақпарат құралдарында сипатталған күдікті жағымсыз реакция туралы хабарлама мәлім болса, оның жедел мәлімделуінің орындалу талабына сай келуін анықтау үшін хабарламаны бағалау керек.

7.1.1.2. Сұрату арқылы алынған жағымсыз реакциялар туралы хабарламалар

Сұрату бойынша алынған күмәнді жағымсыз реакциялар жөніндегі мәліметтер – деректер топтамасының жиынтығы жүйесінен алынған мәліметтер, оларға клиникалық зерттеулер (сынақтар), интервенциялық емес зерттеулер/сынақтар, тізімдер, тіркелмеген дәрілік препараттарды пайдаланудың дербес бағдарламалары, тіркелмеген дәрілік препараттарды пайдаланудың зардап шегуден және ауруларды мониторингілеуден, емделушілерге немесе медициналық қызметкерлерге сұрақ салудан алынған, немесе тиімділігі немесе емделушілердің бұған бейілдігі жөніндегі деректер жинағынан алынған ерекше жағдайлармен байланысты басқа бағдарламалар қамтылады. Деректер жинақтамасының осы жүйелерінің қайсыбірінен алынған жағымсыз реакциялар жөніндегі мәлімдемелерді кездейсоқ мәлімдемелер деп санамаған жөн.

Сұраныс бойынша алынған жағымсыз реакциялар жөніндегі мәліметтерді зерттеулер/сынақтар барысында алынған жариялама рәсімдер шегіндегі мәліметтер ретінде жіктеген жөн, және олардың шұғыл жарияланым жағдайларына сәйкестігінің себеп-салдарлық байланысына тиісінше баға берген жөн.

7.1.2. Хабарламаларды валидациялау

7.1.2.1. Шұғыл жарияланымға оң нәтиже берген валидациялық жағымсыз реакциялар жөніндегі жекелей мәлімдемелер ғана жатуы тиіс. Осы талаптарды орындау мақсатында уәкілетті ұйымға ұсынғанға дейін жағымсыз дәрілік реакциялар жөніндегі барлық мәліметтер талап етілетін ең аз ақпараттың бар екендігіне валидациялануы тиіс. Талап етілетін ең аз ақпаратқа мыналар кіреді:

1) Идентификацияланатын репортер (түпдерек), ол атауы немесе аты-жөні бойынша (мысалы, дәрігер, провизор, фармацевт, басқа медицина маманы, емделуші немесе тұтынушы немесе денсаулық жүйесінің маманы болып табылмайтын басқа адам) идентификациялануы мүмкін. Репортер мәлімдемені айғақтау немесе, егер мүмкін болса, кейінгі бақылау жасау мүмкіндігін қамтамасыз ететін байланыс деректері бар болған жағдайда идентификацияланған деп есептеледі. Жағымсыз реакция жағдайы жөнінде ақпаратты,

соның ішінде сұраныс бойынша қосымша ақпаратты беретін барлық тараптар идентификацияланатындай болуы керек. Егер репортер қосылған деректерді бергісі келмесе, осы жағдай жөнінде хабардар ұйым оны репортермен бірге айғақтауға қабілетті болған жағдайда жағымсыз реакциялар жөніндегі мәлімдемені валидацияланған деп есептеген жөн.

2) Идентификацияланатын емделуші аты-жөнін, емделушінің сәйкестендірілген нөмірін, туған күнін, жасын немесе жас тобын, жынысын көрсету жолымен идентификациялануы мүмкін. Емделушінің идентификациясы жөніндегі ақпарат барынша толық болуы тиіс.

3) Ең кемінде, күмәнді бір дәрілік препарат.

4) Ең кемінде, күмәнді бір жағымсыз реакция. Егер түпдерек дәрілік препаратты тағайындау мен жағымсыз реакция арасында себеп-салдарлық байланыстың бар екендігін жоққа шығаратын тікелей формада, және қабылдаушы (уәкілетті орган немесе тіркеу куәлігінің иесі) мұнымен келісетін болса, мәлімдеме жағымсыз реакциялар жөніндегі жекелей сенімді мәлімдеме ретінде белгіленеді. Мәлімдеме, егер емделушінің жағымсыз реакцияны басынан өткергені мәлімделмесе және бастан өткерген жағымсыз реакциялар көрсетілмесе немесе сипатталмаса, жағымсыз реакция жөнінде валидациялық емес жекелей мәлімдеме ретінде де белгіленеді.

7.1.2.2. Күмәнді жағымсыз реакциялар жөніндегі мәлімдемелер Интернет немесе ақпараттық сандық құралдар арқылы жиналған болса, "идентификацияланатын" деген термин репортер (мәліметті құрастырушы) мен емделушінің бар екендігін тексеру мүмкіндігіне жатады.

7.1.2.3. Ең төмен ақпараттың осы төрт элементінің қайсыбірінің болмауы жағдайдың толық еместігін және жағымсыз реакциялар жөніндегі мәліметтерді шұғыл көрсету рәсіміне жатпайтындығын бірдіреді. Уәкілетті ұйым және тіркеу куәлігінің иелері (ұстаушылары) мәлімдемелердегі деректердің жеткіліксіз элементтерін жинау жөніндегі жұмыста лайықты мұқияттылық танытуы тиіс. Дегенмен, жағымсыз реакциялар жөнінде ең аз ақпарат толық емес болатын мәлімдемелерді қауіпсіздігі бойынша ағымдағы қызметте пайдалану үшін фармакологиялық қадағалау жүйесі шегінде тіркеген жөн.

7.1.2.4. Егер бір жағына (уәкілетті ұйымға немесе тіркеу куәлігін ұстаушыға) репортердің күмәнді жағымсыз реакциялар туралы басқа мүдделі жаққа мәлімдеуі мүмкін екендігі белгілі болса, мәлімдемені дегенмен жағымсыз реакция жөніндегі дұрыс мәлімдеме деп есептеген жөн. Жағымсыз реакциялар жөніндегі мәлімдемеге екінші нұсқалы мәлімдемелерді табу үшін қажетті барлық маңызды ақпарат қамтылуы тиіс.

7.1.2.5. Тіркеуден кейінгі интервенциялық емес зерттеулер жағдайында, егер зерттеуші мен тіркеу куәлігін ұстаушы/зерттеу демеушісі арасында күмәнді дәрілік затты тағайындау мен жағымсыз реакцияның дамуы арасындағы себеп-салдарлық байланысқа баға беру жөнінде келіспеушілік бар болса, жағдайды өзара байланыс сенімділігінің дәрежесі бойынша өте төмен санатқа ауыстырмаған жөн. Жағымсыз реакция жөніндегі мәлімдемеде зерттеушінің де, және тіркеу куәлігін ұстаушының да/зерттеу демеушісінің де пікірлерін көрсеткен жөн.

7.1.3. Жағымсыз реакциялар жөніндегі мәлімдемелермен кейінгі жұмыс

7.1.3.1.Жағымсыз реакциялар жөніндегі мәлімдемелерді бастапқыда алған кезде ондағы ақпарат толық болмауы мүмкін. Мұндай жағдайларда жағымсыз реакциялардың даму жағдайларына ғылыми баға беруде қосымша нақты ақпарат алу үшін кейіннен мұндай мәлімдемелермен жұмыс жүргізген жөн.

7.1.3.2. Кейінгі жұмыс әдістерінде жеткіліксіз ақпаратты жинауды оңтайландыру нысанасы көзделу керек. Қаншалықты мүмкін болғанынша, ауызша берілген мәліметтердің жазбаша расталуын алу керек. Фармакологиялық қадағалау бойынша осы стандартты қызметті қауіпсіздіктің ерекше мәселесін ғылыми бағалау үшін маңызды жаңа ақпаратты көрсеткен түпнегізді (репортерді) көтермелеу әдістерімен жүргізген жөн.

7.1.3.3. Жағымсыз реакцияның бар екені болжанатын ақпарат тікелей емделушіден немесе тұтынушыдан алынған жағдайларда, егер ақпарат толық болмаса, қосымша ақпарат алу үшін тиісті медицина қызметкерімен байланысуға келісім алуға әрекеттенген жөн. Егер медицина қызметкері мұндай жағдайды (толық немесе ішінара) айғақтаса, тұтынушы немесе емделуші жасаған бастапқы хабарлама жағымсыз реакция жөнінде жеке хабарламадағы осы ақпаратты дәл көрсеткені жөн.

7.1.3.4. Биологиялық тектес дәрілік препараттармен байланысты күмәнді жағымсыз реакцияларға қатысты , тиісті дәрілік препараттың оның дайындалуына қатысты дәл идентификациясының болуы айрықша маңызға ие болады. Сондықтан дәрілік препараттың саудалық атауын және партия нөмірін дәл көрсету үшін барлық тиісті шаралар қабылдану керек.

7.1.4. Деректерді басқару

7.1.4.1. Күмәнді жағымсыз реакциялар жөніндегі электрондық деректер мен қағазда жазылған хабарламаларды сақтап, басқа медициналық жазбалардағыдай, олармен емделушілер мен репортерлердің идентификациялануына қатысты құпиялылығын қамтамасыз ету талаптарының орындалуын қоса, деректердің дербес құқықтылығы туралы ұлттық заңнама талаптарына сәйкес жұмыс істеген жөн. Есептерді құрастыратын денсаулық сақтау жүйесі мамандары (репортерлері) туралы идентификацияланатын дербес мәліметтерді құпия сақтаған дұрыс.

7.1.4.2. Фармакологиялық қадағалау деректерінің сақталуын және құпиялылығын қамтамасыз ету үшін, құжаттар мен деректер базаларына тек уәкілетті қызметкерлерге рұқсат берілуіне қатаң бақылау орнату керек. Мәліметтердің қауіпсіздігін қамтамасыз етуге қатысты осы талап деректерді өткізу мен олармен жұмыс істеудің барлық сатыларында қойылады. Осыған байланысты, деректерді жеткізу кезінде қауіпсіздігін және сақталуын қамтамасыз ету рәсімдерін жүзеге асырған жөн.

7.1.4.3. Егер фармакологиялық қадағалау деректерін жеткізу ұйымның немесе ұйымдар арасындағы шекте жүргізілсе, барлық хабарламалардың алынғанына айғақтамасы бар механизм қолданылу керек; аталған жағдайда айғақтау және/немесе салыстырып түзету үдерісін қамтамасыз етіледі. Жағымсыз реакцияның даму жағдайы жөніндегі мәлімдеме бойынша ақпаратты тек мүдделі тұлғалар арасындағы құпия форматта беруге болады.

7.1.4.4. Деректерді электрондық түрде сақтау "он-лайн" рұқсатын қамтамасыз етуі тиіс.

7.1.4.5 Терминологияны пайдалану рәсімі не жүйелі негізде, не мезгіл-мезгіл таңдаулы бағалау түрінде сапаны қамтамасыз ету жөніндегі аудитті орындау арқылы мониторланады және валидацияланады. Қызметкерге терминологияны пайдалану деректерін енгізу тұрғысынан нұсқау берілуі тиіс, қызметкердің біліктілігі мезгіл-мезгіл расталуы тиіс. Түпдеректен (репортерден) алынған жағымсыз реакциялар жөніндегі хабарламалар, осыған қатысты ақпараттардың өзгеруінсіз және араласуынсыз, әдейі өңделмеу керек, сондай-ақ деректерді енгізу немесе электрондық деректерді жеткізу кезінде қосып жазуға жол бермеген жөн. Мәлімдемелерде түпнегізде пайдаланылатын сөзбе-сөз мәтін немесе оның дәл аудармасы қамтылуы тиіс. Бастапқы сөзбе-сөз мәтінді тиісті терминологияны пайдаланып кодпен жазу керек.

7.1.4.6. Деректерді электрондық түрде сақтау барлық енгізілген және өзгертілген деректердің, соның ішінде күнінің және деректер алынған көздердің, сондай-ақ деректер берілетін күннің және орынның бірізді қадағалануы ("аудиторлық белгі") қамтамасыз етілуі тиіс.

7.1.4.7. Жағымсыз реакциялар жөніндегі қайталанатын мәлімдемелерді анықтау және өңдеу үшін деректердің базаларын ұдайы тексерген жөн.

7.1.5. Сапаны басқару

7.1.5.1. Уәкілетті ұйымда және тіркеу куәлігін ұстаушыда деректерді жинау, деректерді беру, деректерді басқару, деректерді кодтау және мұрағаттау, жағдайды валидациялау, жағдайларды бағалау, келесі ақпаратты алу және жағымсыз реакциялар жөнінде жекеше мәлімдемелер ұсыну сияқты жағымсыз реакциялар жөніндегі мәлімдемелермен жұмыс істеудің әрбір сатысында қажетті сапа стандарттарына сәйкестігіне кепілдік беретін сапаны бақылау жүйесі болу керек. Сақталған деректердің бастапқы мәлімдемелерге және кейінгі бағалануы жөніндегі ақпараты бар мәліметтерге сәйкестігін бастапқы деректермен немесе олардың кескіндемелерімен салыстыру мүмкіндігі бар валидация жасайтын сапаны бақылау рәсімдерінің жәрдемімен тексерген жөн. Осыған байланысты, түпдерек мәліметтеріне (мысалы, реакциялар жөнінде толық мәліметтерді қамтитын электрондық поштамен жіберілген хаттар, хабарламалар, телефонмен сөйлесу жазбалары) немесе түпнұсқалық деректердің кескіндемесіне оңай қол жеткізуге болады.

7.1.5.2. Жазбаша стандартты жұмыс рәсімдері рөлдердің және міндеттемелердің нақты бөлінгеніне, іске қосылған барлық тараптарға қойылған міндеттердің түсініктілігіне кепілдік беруі тиіс. Осы талап рәсімдері қолданыстағы талаптарға сәйкес келетінін және жауап беретінін куәландыру үшін тексерілуі керек үшінші тараптармен келісім-шарт жасалған қызметке де қойылады.

7.1.5.3. Фармакологиялық қадағалау қызметін тікелей жүргізетін қызметкерлердің, сондай-ақ қауіпсіздік хабарламаларын алуға немесе өңдеуге болатынн басқа да бөлімдердің (мысалы, клиникалық әзірлеу, сату, медициналық ақпарат, заң, сапаны бақылау бөлімі) қызметкерлерін тиісті оқытудан өткізу керек. Оқытуда фармакологиялық қадағалау саласындағы тиісті заңнама бөлімдері және нұсқаулар, сондай-ақ есептерді өңдеу қызметін атқару жөніндегі арнайы оқу қамтылуы тиіс.

7.1.6. Айрықша жағдайлар

7.1.6.1. Дәрілік препараттарды жүктілік немесе бала емізу кезінде пайдалану

7.1.6.1.1. Жүктілік

Жүктіліктің аяқталуы және нәрестенің дамуына ықтимал әсері жөнінде ақпарат жинау үшін эмбрион немесе ұрық дәрілік заттардың әсеріне ұшырауы мүмкін болатын (анасына әсер ету арқылы, немесе әкесіне әсер еткеннен кейін дәрілік заттың шәуhet арқылы берілуі) жағдайларын кейіннен қадағалауды қамтамасыз ету керек. Егер әсер етуші заттың (немесе оның метаболиттерінің бірі) жартылай шығарылу кезеңі ұзақ болса, оны егер дәрілік препарат ұрықтануға дейін қабылданған жағдайда ұрыққа әсер ету мүмкіндігін бағалау кезінде ескерген жөн.

Себеп-салдарлы байланысына баға беру мүмкіндігі мақсатында, жүктілік кезіндегі дәрілік препараттардың әсері жөніндегі мәлімдемелерде ең көп толық мәліметтердің болуын қамтамасыз ету керек. Мұндай жағдайлар үшін стандартты сауалдар жинағын әзірлеуге және пайдалануға болады.

Жүктілік кезінде әсер етуден соң дәрілік препаратпен байланысты жайсыз аяқталатын жекелеген жағдайлар күрделі жағымсыз реакциялар ретінде жіктеледі, олар заңнама талаптарына сай шұғыл жариялануға жатады.

Бұл, әсіресе, келесі жағдайларға қатысты:

1) ұрықтың немесе нәрестенің дамуында туа біткен ауытқулар немесе дамымай қалу жөніндегі мәлімдемелер;

2) ұрықтың өлуі және өздігінен жасалған түсік жөніндегі мәлімдемелер; және

3) жаңа туған нәрестеде күрделі ретінде жіктелетін күмәнді жағымсыз реакциялар жөніндегі мәлімдемелер.

Туа біткен даму ақауы туралы ақпаратынсыз жүктілікті үзу жөніндегі мәлімдемелер, жүктілікке, аяқталу деректері жоқ, әсері жөніндегі мәлімдемелер немесе қалыпты аяқталуы көрсетілген мәлімдемелер сияқты өзгеше жағдайлар шұғыл жариялануға жатпайды, өйткені күмәнді жағымсыз реакциясы жоқ. Алайда осы мәлімдемелерді дәрілік препаратқа жағымсыз реакциялар жөніндегі басқа да мәлімдемелер сияқты өңдеуден өткізу керек.

Белгілі бір жағдайларда дәрілік препараттың жүктілік кезеңіне әсер етуі жөніндегі барлық мәлімдемелер шұғыл жариялануға жатқызылады. Осы талап/шарт қауіпті басқару жоспарында қамтылады және, әдеттегідей, ол дәрілік заттың жүктілік кезінде қолдануға қарсы көрсетілімінің болуымен немесе айқын тератогенділігімен және міндетті түрде кейіннен мұқият мониторингтен өту (мысалы, талидомидке, изотретиноинге қатысты) қажеттілігімен жүзеге асады.

Мүмкін болатын тератогендік әсер (мысалы, аномальді аяқталуға ұқсас топ) дабылының анықталуынан уәкілетті орган және уәкілетті ұйымды шұғыл хабарландыру керек.

7.1.6.1.2. Бала емізу

Емшек сүтіне өткенде дәрілік заттың әсерінен кейін нәрестелерде болатын күмәнді жағымсыз реакциялар жөнінде хабарлау керек.

7.1.6.2. Дәрілік препаратты педиатрияда және егде жастағы адамдарға пайдалану

Егер тұрғындардың белгілі бір тобына тән қауіпсіздігі туралы маңызды дабылдарды анықтау мүмкіндігі болуы үшін жағдай жөнінде денсаулық сақтау жүйесінің маманы, емделуші немесе тұтынушы хабарласа, емделушінің жасын немесе жас тобын алу және көрсету үшін, мүмкіндігінше, барлық күшті жұмсаған жөн.

Егер дәрілік препаратты пайдалану медициналық қолдану жөнінде мақұлданған нұсқаулыққа енбеген емделушілер топтары арасында таралса, уәкілетті органдардың да, тіркеу куәлігін ұстаушылардың да қауіпсіздікке қатысты қандай да бір кейінгі мәселелерге мониторинг жасауы және олармен жұмыс істеудің тиісті шараларын қабылдауы маңызды. Тіркеу куәліктерінің ұстаушылары мен уәкілетті ұйым барлық күмәнді жағымсыз реакциялар жөнінде, тіпті олар медициналық қолдану жөніндегі нұсқаулыққа енбеген тұрғындар топтарының арасында орын алса да, мәлімдемелердің құрастырылуын және жариялануын көтермелеу керек.

7.1.6.3. Артық дозалануы, шамадан тыс тұтынылуы, дұрыс қолданылмауы, медициналық қателіктері немесе кәсіби қызметпен байланысты әсерлері туралы мәлімдемелер.

Артық дозалануы, шамадан тыс тұтынылуы, дұрыс қолданылмауы, медициналық қателіктері немесе кәсіби қызметпен байланысты әсерлері жағымсыз реакцияның дамуына алып келмеген жағдайда, олар шұғыл жариялау рәсіміне жатпайды. Бұл деректер, егер бұл қолданыста болса, қауіпсіздігі жөнінде берілетін тиісті мерзімдік есепте және қауіптерді басқару жоспарында ескерілу керек. Егер осы

мәлімдемелерде дәрілік препараттың пайда/қауіп арақатынасына ықпал ететін қауіпсіздік деректері бар болса, олар жөнінде заңнама талаптарына сай уәкілетті ұйымды хабарландырған жөн.

7.1.6.4. Емдік тиімділігінің болмауы

Емдік тиімділігінің болмауы жөніндегі мәлімдемелерді тіркеп, ақпараттың толықтығын қамтамасыз ететін кейінгі жұмыстарды орындау керек. Осы мәлімдемелер, әдеттегідей, шұғыл жариялануға жатпайды және қауіпсіздігі жөнінде берілетін мерзімдік есепте ескеріледі. Белгілі бір жағдайларда 15 күндік мерзім ішінде емдік тиімділігінің болмауы жөніндегі мәлімдемелер ұсыну талап етіледі. Аталған жағдайларға өмірге қауіп төндіретін ауруларды (сезімтал микроорганизмдерден немесе бұрын сезімтал деп есептелген бактериялардың жаңа тұрақты штаммының дамуынан туындаған өмірге қатерлі инфекциялық ауруларды қоса) емдеу үшін күмәнді дәрілік препаратты қолданғанда, сондай-ақ егер күмәнді дәрілік препараттар вакциналар мен контрацептивтер болған жағдайда емдік тиімділігінің болмауы жатады.

Вакциналарға қатысты, атап айтқанда, вакциналардың қосалқы тобында иммуногенділіктің төмендегені, иммунитеттің төмендеуі немесе штамм ауысуы туралы маңызды дабылдарды іріктеу үшін тиімділігі болмаған жағдайлар жөнінде хабарлау керек. Ондай дабылдар жедел әрекеттерді және тіркеуден кейінгі зерттеулерде қауіпсіздігін әріқарай зерттеуді талап етеді.

7.1.7. Жағымсыз реакциялар туралы жекеше мәлімдемелерді және дәрілік препараттың қауіпсіздігі жөніндегі басқа ақпаратты шұғыл ұсыну

Уәкілетті ұйымға ұсынуға валидациядан өткен жағымсыз реакциялар жөніндегі мәлімдемелер ғана жатады. Мәлімдемелерді шұғыл жариялау рәсімдері орындалатын уақытты есептеу мәлімдемені ұсынуға ең аз критерийлері бар ақпарат, медицина өкілдерін және мердігерлерді қоса, тіркеу куәлігін ұстаушыға жеткен сәттен басталады. Бұл күн есептеу басталған күн деп саналады ("нөл күн").

Тіркеу куәлігін ұстаушы тұлғамен немесе ұйыммен келісім-шартты бітімгерлік орнатқан жағдайларда, тіркеу куәлігін ұстаушының жағымсыз реакциялар жөніндегі мәлімдемелерді ұсыну міндеттемелерінің орындалуын қамтамасыз ету үшін, тіркеу куәлігін ұстаушы мен тұлға/ұйымның арасында нақты рәсімдер және толық келісімдер болуы керек. Осы рәсімдер, атап айтқанда, қауіпсіздігі жөнінде ақпарат алмасу үдерістерін, соның ішінде уақыт шкалаларын және жағымсыз реакциялары жөніндегі мәлімдемелерді уәкілетті органдарға ұсыну міндеттемелерін белгілеуі тиіс. Уәкілетті органдарға мәлімдемелерді көшіріп ұсынуға жол бермеген жөн.

Ғылыми-медициналық әдебиетте сипатталған жағымсыз реакциялар жөніндегі жекеше мәлімдемелерге қатысты, есептеу уақыты ("нөл күн") ең аз ақпараты бар жариялануымнан хабардар болу күнінен басталады. Егер тұлғамен/ұйыммен әдебиеттен іздеу жүргізуге және/немесе жағымсыз реакциялар жөнінде мәлімдемелер құрастыруға келісім-шарт бітімгерлігі орнатылса, тіркеу куәлігін ұстаушы жариялау жөніндегі заңнама талаптарын орындай алатынына кепілдік беру үшін толық келісімдер болу керек.

Егер жағымсыз реакциялары жөнінде бұрын ұсынылған мәлімдемеге қатысты қосымша маңызды ақпарат алынса, келесі мәлімдемелерді құрастыру уақытын есептеу маңызды ақпарат алынған күннен бастап кейінгі мәлімдемені беру үшін қайта басталады. Мәлімдемелерді құрастыру мақсаттары үшін кейінгі маңызды ақпарат – бұл жағдайды бағалауға немесе басқаруға ықпал ете алатын немесе оның ауырлық критерийін өзгерте алатын жаңа медициналық немесе әкімшілік ақпарат; маңызсыз ақпаратқа жағдайларды бағалау немесе жағдайдың алдыңғы нұсқасында баспаханалық қателерді түзетуге қатысты жаңартылған түсіндірмелер жатады.

7.1.7.1. Жағымсыз реакциялар жөніндегі мәлімдемелерді шұғыл ұсынуға қойылатын талаптар

Тіркеу куәлігін ұстаушы немесе оның уәкілетті өкілдері алған күннен бастап 15 күнтізбелік күнге дейінгі мерзімде тіркеу куәлігін ұстаушыларға ең аз талап етілетін ақпаратты (7.1.7.тармағы) уәкілетті ұйымға ұсынылады:

1) Қазақстан Республикасы аумағында анықталған дәрілік препаратқа күрделі жағымсыз реакция туралы мәлімдеме;

2) өзге елдер аумағында анықталған дәрілік препаратқа болжанбаған күрделі жағымсыз реакция туралы мәлімдеме.

Жариялануға белгіленген мерзім дәрілік препаратқа жағымсыз реакция жөніндегі бастапқы және кейінгі ақпаратқа қолданылады.

Жағымсыз реакция күрделі жағымсыз реакция санатынан күрделі емес жағымсыз реакцияға ауысқан жағдайда осы ақпарат уәкілетті органға 15 күнтізбелік күннен аспайтын мерзімде ұсынылады.

7.1.7.2. Жағымсыз реакциялар жөніндегі мәлімдемелерді ұсыну тәсілі және нысаны.

Тіркеу куәлігін ұстаушылар жағымсыз реакциялар туралы жекеше мәлімдемелерді уәкілетті ұйымға электрондық түрде ұсыну керек. Жағымсыз реакциялар жөніндегі жекеше мәлімдемелер форматы " Клиникалық қауіпсіздігі жөніндегі деректерді басқару - жағымсыз реакциялардың жекеше жағдайлары жөніндегі мәлімдемелерді беру деректерінің элементтері" E2B үйлестіру жөніндегі Халықаралық конференцияның нұсқауына сәйкес келеді. Жағымсыз реакциялар мәлімдемелерін құрастырғанда Халықаралық үйлестіру конференцияның (ICH) MedDRA уәкілетті қызметінің Медициналық терминология сөздігінің қолданыстағы нұсқасын жетекшілікке алған жөн.

7.1.7.3. Дәрілік препараттардың қауіпсіздігі жөніндегі өзге ақпаратты шұғыл ұсыну талаптары.

15 күнтізбелік күннен аспайтын мерзімде шұғыл ұсынуға дәрілік препараттың пайда-қауіп арақатынасындағы өзгерістерді айғақтай алатын қауіпсіздігі жөніндегі келесі маңызды ақпарат жатады:

1) дәрілік препараттың пайда-қауіп арақатынасына ықпалын тигізетін күрделі жағымсыз реакциялар күтілетін жиілігінен асып кету;

2) уәкілетті органдардың немесе осы дәрілік препараттың тіркеу куәліктерінің ұстаушыларының бастамасымен дәрілік препараттың таратылуын шектеу, кері қайтару, ұзартпау, қауіпсіздігімен және тиімділігімен байланысты себептері бойынша басқа елдердің аумақтарында маркетингке рұқсат ету жөніндегі/ мемлекеттік тіркеу жөніндегі куәліктің қолданысын жою немесе тоқтату;

3) дәрілік препараттың қауіпсіздігімен байланысты себептер бойынша басқа елдердің аумақтарында медициналық қолдану жөніндегі нұсқауларға тиісті өзгертулер енгізу;

4) тіркеуден кейінгі интервенциялық зерттеулер, клиникалық зерттеулер немесе клиникаға дейінгі зерттеулер барысында анықталған қауіпсіздігі жөніндегі мәселе;

5) пайда-қауіп арақатынасына ықпалын тигізуі мүмкін дабылды анықтау жөніндегі қызмет нәтижесінде байқалған қауіпсіздігі жөніндегі деректер;

6) дәрілік препаратты медициналық қолдану жөніндегі мақұлданған көрсетілімдеріне сай емес қолданумен байланысты қауіпсіздігі жөніндегі мәселелер;

7) медициналық қолдану жөніндегі нұсқаулықта немесе дәрілік препаратты таңбалауда қате ақпаратпен байланысты қауіпсіздігі жөніндегі мәселелер;

8) патологияда қолданылатын, өмір сүру үшін қауіп төндіретін дәрілік препараттардың, сондай-ақ вакциналардың және контрацептивтік құралдардың тиімділігінің болмауы;

9) шикізатты жеткізумен байланысты қауіпсіздігі жөніндегі мәселелер.

Қауіпсіздігі жөніндегі бұл ақпарат Қазақстан Республикасының уәкілетті органына жазбаша түрде ұсынылады, онда күмәнді дәрілік препарат тіркелген. Дәрілік препараттың қауіпсіздігі немесе тиімділігі жөнінде жоғарыда көрсетілген ақпарат тіркеу куәлігін ұстаушыға немесе оның уәкілетті өкіліне белгілі болу бойына, оны шұғыл түрде ұсынған жөн. Ұсынылған ақпаратта күмәнді дәрілік препаратқа қатысты ұсынылатын, қауіпсіздігі немесе тиімділігі және әсері/шаралары жөніндегі жоғарыда көрсетілген деректер сипатталғаны жөн. Қауіпсіздігі жөніндегі аталған аспектілер дәрілік препараттың қауіпсіздігі жөніндегі мерзім сайынғы есеп берудің тиісті бөлімдерінде көрсетілуі және талдануы тиіс.

7.2. Жағымсыз реакциялар туралы хабарламалар жинау.

7.2.1. Уәкілетті ұйымның міндеттері.

Уәкілетті ұйы Қазақстан Республикасының аймағында анықталған және денсаулық сақтау жүйесінің мамандары, емделушілер немесе тұтынушылар, немесе тіркеу куәлігін ұстаушылар көңіл бөлген барлық күмәнді жағымсыз әсерлер туралы мәлімдемелерді жинау және тіркеу жүйесін құрады.

Уәкілетті орган денсаулық сақтау жүйесінің мамандары күмәнді жағымсыз әсерлер туралы мәлімдемелерді уәкілетті ұйымға ұсынулары үшін тиісті шаралар қабылдайды. Бұдан басқа, уәкілетті орган денсаулық сақтау жүйесінің мамандарына арнайы міндеттер жүктейді.

Жағымсыз әсерлер туралы ақпарат ұсыну шарасын тиімді ету мақсатында дәрілік заттар бойынша ақпаратты, дәрілік заттарды қолдануға байланысты болған жағымсыз әсерлер туралы ақпаратпен бірге ұлттық веб-порталдың көмегімен веб-негізіндегі қалыпты құрылымдық бланктердің көпшілікке қолжетімділігі қамтамасыз етіледі.

Қазақстан Республикасының аумағында анықталған және уәкілетті ұйымға ұсынылған және валидті деп бағаланған маңызды жағымсыз реакциялар туралы барлық мәлімдемелерді жағымсыз реакциялардың бірыңғай дерекқорына кіргізуді уәкілетті ұйым қамтамасыз етеді.

Жағымсыз әсерлер туралы мәліметтерді ұсыну бойынша, қосымша ақпараттарды қоса, жұмыстары үшін репортерлерге алғыс білдіру бойынша шаралар қабылдау қажет.

Тіркеу куәліктерін ұстаушылар жағынан жағымсыз реакциялар туралы мәліметтер ұсынылған жағдайда, уәкілетті ұйым тіркеу куәліктерін ұстаушыларды мәлімдемелер бойынша кейінгі жұмыстарға тарта алады .

Уәкілетті ұйым пациенттердің қауіпсіздіктеріне жауапты кез келген басқа органның, ведомствоның, мекеменің немесе ұйымның мамандары көңіл бөлген кез келген күмәнді жағымсыз әсер туралы ақпараттандыруды және осы мәлімдемелер ұлттық дерекқорға ұсынылуын қамтамасыз етеді. Осыған байланысты, күмәнді жағымсыз әсерлер туралы мәлімдеме тікелей басқа органдарға, ведомстволарға, ұйымдарға және/немесе мекемелерге жіберілген жағдайда бұл мәліметтерді уәкілетті органға жолдау туралы тиісті уәкілетті органның мәліметтермен алмасу туралы келісімі бар. Бұл талаптар медициналық қателіктерге байланысты дамыған жағымсыз әсерлерге де таратылады.

7.2.2. Тіркеу куәліктерін ұстаушылардың міндеттері.

Әрбір тіркеу куәлігін ұстаушыда денсаулық сақтау жүйесінің мамандарының, емделушілердің немесе тұтынушылардың кездейсоқ жариялауы шегінде берілген, сонымен қатар тіркеуден кейінгі зерттеулер нәтижесінде алынған барлық күмәнді жағымсыз әсерлер туралы мәліметтерді жинақтау мен тіркеудің жүйесі бар. Тіркеу куәліктерін ұстаушылар жағымсыз әсерлер туралы мәлімдемелерді бақылау және олармен одан әрі жұмыс жасау бойынша механизм құрады.

Тіркеу куәліктерін ұстаушылардың күмәнді жағымсыз әсерлер туралы мәліметтер жинақтау бойынша міндеттері мыналарға таратылады: әсер етуші заттың атауы, құрамы, партиясының нөмірі, енгізу әдісі, дереккөз елі немесе күмәнді жағымсыз әсер дамыған елі негізінде оны иелену мүмкіндігі алынып тасталмайтын дәрілік заттарға қатысты мәлімдемелер.

7.2.2.1. Өздігінен келіп түсетін хабарламалар.

Тіркеу куәліктерін ұстаушылар Қазақстан Республикасының аймағында немесе оның шекарасынан тыс пайда болған барлық күмәнді жағымсыз әсерлер туралы өздігінен келіп түсетін хабарламаларды тіркейді. Бұған электрондық түрде немесе басқа да кез келген қолайлы әдістермен алынған күмәнді жағымсыз әсерлер туралы мәлімдемелер жатады. Тіркеу куәліктерін ұстаушылар күмәнді жағымсыз әсерлер туралы мәліметтер жинақтауға ықпал ету үшін жағымсыз әсерлер туралы мәліметтерді толтыруға арналған бланктер ұсына отырып, өздерінің веб-сайттарын пайдаланады немесе тікелей байланысу үшін тиісті байланыс мәліметтерін береді.

7.2.2.2. Сұраныс бойынша алынған мәлімдемелер.

Тіркеу куәліктерін ұстаушылар тіркеуден кейінгі зерттеулер барысында Қазақстан Республикасының аймағында немесе оның шекарасынан тыс пайда болған күмәнді жағымсыз әсерлер туралы барлық мәліметтерді тіркейді. Сұраныс бойынша алынған бұл мәліметтер санына тіркеу куәліктерін ұстаушылардың ұйымдастыруы, бастамасы, басқаруы, қаржыландыруы нәтижесінде жинақталған мәліметтер жатады. Оларға сонымен қатар интервенциялық емес тіркеуден кейінгі зерттеулер, дәрілік заттарды тек зардап шегу жағдайларында пайдалану бағдарламасы, тіркелмеген дәрілік затты пайдаланудың жеке бағдарламалары, емделушілерді қолдау мен аурулар мониторингінің басқа бағдарламалары, реестрлер, емделушілерді қолдау бағдарламалары мен тиімділігі туралы ақпарат жинау немесе емделушілердің емдеуге бейілі жатады.

Тіркеу куәліктерін ұстаушыларда дұрыс бағалау мүмкіндігін жүзеге асыру және уәкілетті ұйымға жедел хабарлау бойынша талаптарды қолдану жағдайларын орындау мақсатында кездейсоқ мәлімдемелер алу нәтижелері бойынша алғашқы мәліметтер құру кезінде толық және жан-жақты ақпарат жинақтаудың механизмі болады.

7.2.2.2.1. Интервенциялық емес зерттеулер барысында алынған мәлімдемелер

Интервенциялық емес зерттеулер барысында алынған мәліметтерге қатысты тікелей емделушілер мен денсаулық сақтау жүйесінің мамандарынан алынған алғашқы мәліметтерді жинақтау мен медициналық карталарды немесе денсаулық сақтаудың электрондық жазбаларын, жүйелі қайта қарау немесе мета-талдамалар сияқты мәліметтерді екінші рет пайдалану негізіндегі зерттеу дизайндері арасында айырмашылық орнату қажет.

Репортер немесе тіркеу куәлігін ұстаушы күмәнді дәрілік заттың азғантай да болса себеп-салдарлық байланысы бар деп күмәнданған жағдайда мәліметтер толтырылады; себеп-салдарлық байланысы күмәнді деп бағаланған жағымсыз әсерлер туралы мәліметтерді зерттеулер жөніндегі қорытынды есепке енгізу қажет.

1) Тікелей емделушілер мен денсаулық сақтау жүйесінің мамандарынан алынған алғашқы мәліметтерді жинақтаудың интервенциялық емес зерттеулеріне қатысты репортер немесе тіркеу куәлігін ұстаушы күмәнді дәрілік заттың азғантай да болса себеп-салдарлық байланысы бар деп күмәнданған жағымсыз әсерлер туралы мәлімдемелер ұсынылуы тиіс. Зерттеушілер, егер бұл қолданылатын болса, тиісті уәкілетті органдарға зерттелетін дәрілік заттар санына кірмейтін және зерттелетін дәрілік заттармен өзара әрекеттеспейтін дәрілік заттарға қатысты күмән тудырған жағымсыз әсерлер туралы басқа мәлімдемелер жіберуі тиіс.

2) Мәліметтерді екінші рет пайдалану негізіндегі интервенциялық емес зерттеулер жүргізген кезде анықталған жағымсыз әсерлер туралы мәліметтерді берудің қажеті жоқ. Анықталған жағымсыз әсерлер туралы барлық мәліметтер зерттеулер бойынша қорытынды есепте жинақталады.

3) Тіркеу куәлігін ұстаушы күмәнданған жағдайда жағымсыз әсерлер жөнінде мәліметтер беру туралы талаптарды уәкілетті ұйымнан анықтауы қажет.

4) Тіркеу куәлігін ұстаушы этика бойынша жергілікті комитетке немесе зерттеушілерге күмәнді жағымсыз әсерлер жағдайы туралы мәліметтер ұсынуға қатысты ұлттық заңнаманы әрдайым сақтауы тиіс.

7.2.2.2.2. Дәрілік затты зардап шегумен байланысты ерекше жағдайларда қолдану бағдарламасы, тіркелмеген дәрілік затты қолданудың дербес бағдарламасы

Егер тіркеу куәлігін ұстаушы немес денсаулық сақтау жүйесінің маманы хабардар болса және дәрілік затты зардап шегумен байланысты ерекше жағдайларда қолдану бағдарламасы немесе тіркелмеген дәрілік затты қолданудың дербес бағдарламасы аясында күмәнді жағымсыз әсерді анықтаса, жағымсыз әсерлер туралы мәлімдемелер келесі түрде ұсынылады:

Егер жағымсыз әсер белсенді іздестіруді орындау барысында анықталса, күмәнді дәрілік затты қолдануға байланысты себеп-салдарлық байланыс түпнұсқамен немесе тіркеу куәлігін ұстаушымен аз да болса мүмкін болады деп анықталған жағымсыз әсерлер туралы мәліметтерді ғана ұсыну керек. Оларды сұраныс бойынша алынған жағымсыз әсерлер туралы мәлімдемелер деп қарастырған дұрыс.

Егер жағымсыз әсерлер белсенді іздестіру/сұраныс шегінде анықталмаса, дәрілік затқа барлық жағымсыз және әдейі емес әсерлерді сұраныс бойынша алынбаған күмәнді жағымсыз әсерлер туралы мәлімдемелер деп қарастырып, мәліметті тиісті түрде ұсыну қажет.

7.2.2.2.3. Емделушілерді қолдау бағдарламасы

Емделушілерді қолдау бағдарламасы – бұл мәліметтерді жинақтаудың ұйымдастырылған сызбасы, мұнда тіркеу куәлігін ұстаушы дәрілік затты пайдалануға қатысты мәліметтерді жинайды. Оған мысал, емделушілерді қолдау мен аурулар мониторингінің тіркеуден кейінгі бағдарламалары, емделушілер мониторингі, емделушілердің емге бейімділігі туралы ақпарат жинау, өтемақы/төлем жүйелері аясындағы мониторинг.

Мәліметтер жинақтаудың ұйымдасқан жүйелерінің әр түрін орындау барысында жағымсыз әсерлерге белсенді іздестіру жүргізуге болады, бұл кезде оларды сұраныс бойынша алынған мәлімдеме деп ескеру қажет. Репортер немесе тіркеу куәлігін ұстаушымен аз да болса мүмкін болады деп анықтаған себеп-салдар байланысы бар жағымсыз әсерлер туралы мәліметтер туралы ғана есептер құру қажет.

Егер мәліметтер жинақтаудың ұйымдасқан жүйелерінің аясында жағымсыз әсерлер белсенді іздестіру/ сұраныс шегінде анықталмаса, тіркеу куәлігін ұстаушыға медициналық қызметкермен немесе емделушімен хабарланса, дәрілік затқа барлық жағымсыз және әдейі емес әсерлерді сұраныс бойынша алынбаған күмәнді жағымсыз әсерлер туралы мәлімдемелер деп қарастырып, мәліметті тиісті түрде ұсыну қажет.

7.2.2.3. Ғылыми-медициналық әдебиетте жарияланған мәліметтер.

Тіркеу куәліктерін ұстаушылар заң талаптарына сәйкес уәкілетті органдарға жағымсыз әсерлер туралы мәлімдемелер беру бойынша талаптарды орындай отырып, тиісті дәрілік заттарды қолдануға рұқсат етілген барлық елдердің ғылыми-медициналық әдебиеттеріндегі жарияланымдарға мониторинг жүргізулері тиіс.

Ғылыми-медициналық әдебиеттердегі жарияланымдарға мониторинг жүргізу кезінде анықталған жағымсыз реакциялар туралы мәлімет (ақпарат) шұғыл мәлімдеуге жатпайды, егер жалпыға қолжетімді дерекқордан алынған мәліметтердің жалпылама талдауы ретіндегі немесе кесте немесе жолма-жол тізбектеу түріндегі пациенттер туралы мәліметтерге сілтеме әдебиеттердегі мақалалар болса. Әдебиеттегі бұл мақалалардың түрлері дәрілік заттарға байланысты қауіптілікті анықтау немесе сандық бағалау үшін белгілі дәрілік заттарды қабылдайтын емделушілер тобында дамыған жағымсыз әсерлерді сипаттайды. Бұндай мақалалар көбіне фармакоэпидемиологиялық зерттеулермен байланысты және олардың басты мақсаты дәрілік заттардың жалпы пайда-қаупі арақатынастарына әсер етуі мүмкін белгілі қауіптерді анықтау/бағалау.

Мұндай түрдегі мақалаларда ұсынылған қауіпсіздік бойынша мәліметтер қауіпсіздік бойынша мерзімдік есептің тиісті бөлімдерінде қарастырылады және дәрілік заттардың пайда-қаупі арақатынастарына әсер етуін талдау барысында көңіл бөлінеді. Бұдан басқа, дәрілік заттың пайда-қаупі арақатынастарына әсер етуі мүмкін қауіпсіздік бойынша кез келген жаңа ақпарат туралы Қазақстан Республикасының дәрілік зат тіркелген уәкілетті ұйымға кешіктірмей мәлімдеу керек.

7.2.2.4. Сапа кемшілігіне немесе бұрмаланған дәрілік заттарға байланысты күмәнді жағымсыз әсерлер

Күмәнді жағымсыз реакция туралы хабарлама күмәнді немесе расталған фальсификацияланған дәрілік препаратты немесе сапасы төмен дәрілік препаратты қолданумен байланысты болса, бұл хабарлама ол валидті хабарламаға қатысты болған жағдайда мәлімдеуге жатады.

Атап көрсетілген жағдайларда қоғамдық денсаулықты қорғау мақсатында дәрілік препарат бір немесе одан да көп ақаулы сериясын (-ларын) нарықтан алып тастау сияқты шұғыл шараларды атқару қажет болады. Тіркеу куәліктерін ұстаушыларда фальсификацияланған дәрілік заттарға немесе дәрілік заттың төмен сапасына байланысты күмәнді жағымсыз әсерлер туралы алынған мәліметтерді шапшаң бағалау мен тексеруді қамтамасыз ететін жүйе болуы тиіс. Сапаның төмендігі дәлелденген жағдайда дәрілік затты өндіруші мен уәкілетті ұйымды жылдам хабардар ету талап етіледі.

7.2.2.5. Дәрілік препарат арқылы жұқпалы агенттің күдікті берілуі

Кез келген организм, вирус немесе жұқпалы бөлшек (мысалы, трансмиссиялық кеуекті энцефалопатияны жұқтыратын прион, протеин), патогенділер немесе патогенсіздер жұқпалы агент болып саналады.

Жұқпалы агенттерді дәрілік препарат арқылы жұқтыруға күдіктену уәкілетті органға және уәкілетті ұйымға шұғыл жариялауға жататын маңызды жағымсыз реакция ретінде қарастырылады. Бұл талап вакциналарға да қолданылады.

Жұқпаның қоздырғышын жұқтыруға күмәндану дәрілік затты пайдаланған емделушіде жұқпаның бар екендігін көрсететін клиникалық белгілер немесе симптомдар, зертханалық зерттеулер негізінде қойылады. Дәрілік заттар арқылы берілетіндігі белгілі жұқпаларды/ жұқпалар қоздырғыштарын анықтауға ерекше көңіл бөлу қажет, дегенмен белгісіз қоздырғыштардың пайда болу қауіптерін де ескеру керек.

Жұқпалы агенттің дәрілік зат арқылы жұғуын күмәндануды бағалауда сақтық қажет және себептің (мысалы, инъекция/қабылдау), жұқпа көзінің (мысалы, контаминация) және болжанған жұқпаны жұқтыру кезіндегі емделушінің клиникалық жағдайы (иммунодепрессивтік жағдай/алдында жасалынған вакцинация) арасын мүмкіндігінше айыра білу керек.

Күмәнді дәрілік заттың контаминациясының айғақталуы (сәйкес емес белсенділігін жою/жұқпа қоздырғыштардың белсенді зат ретіндегі вируленттілігінің әлсіреуін (аттенуациясын) қоса) жұқпалы қоздырғышының жұғуының және сапа төмендігіне күмәнданудың дәлелін күшейтеді.

7.2.2.6. Мемлекеттік тіркеуге өтініш беру мен мемлекеттік тіркеу туралы куәлік алу арасындағы кезең.

Мемлекеттік тіркеуге өтініш беру мен мемлекеттік тіркеу туралы куәлік алу арасындағы кезеңі ішінде тіркеу куәлігін ұстаушыда дәрілік заттың пайда-қауіп арақатынасына әсер етуі мүмкін ақпарат пайда болуы мүмкін. Тіркеу куәлігін ұстаушының міндетіне өтінімді қарау кезінде аталған ақпаратты уәкілетті ұйымға дереу ұсыну кіреді.

7.2.2.7. Мемлекеттік тіркеу туралы куәліктің әрекет етуін тоқтата тұрудан немесе күшін жоюдан кейінгі кезең

Тіркеу куәлігін ұстаушы мемлекеттік тіркеу туралы куәліктің әрекет етуін тоқтатқаннан кейін де қарастырылып отырған дәрілік затқа қатысты күмәнді жағымсыз әсерлер туралы кез келген мәлімет жинақтауды жалғастырады.

Мемлекеттік тіркеу туралы куәлік күшін жойған жағдайда, мысалы, кейіннен болған жағымсыз әсерлердің дамуын немесе ретроспективті түрде алынған жағымсыз әсерлер жағдайын бағалауды жеңілдету мақсатында тіркеу куәлігін ұстаушыны күмәнді жағымсыз әсерлер туралы мәліметтер жинақтауға ниеттендіру керек.

7.2.2.8. Денсаулық сақтаудағы төтенше жағдайлар кезеңі

Денсаулық сақтаудағы төтенше жағдайлар – бұл Дүниежүзілік денсаулық сақтау ұйымымен тиісті түрде танылған қоғамның саулығына төнген қатер. Денсаулық сақтауда төтенше жағдайлар туындаған жағдайда ұдайы есеп құру талаптарына түзетулер енгізуге болады. Мұндай келісімдер әрбір жеке жағдайларда қаралады және олар туралы тиісті мәлімдемелер ұлттық уәкілетті ұйымның веб-сайттарына орналастырылады.

7.2.2.9. Дәрілік заттарға қатысты сот талаптары негізіндегі мәлімдемелер

Дәрілік заттарға қатысты сот талаптарының нәтижесінде пайда болған мәлімдемелермен сұраныссыз алынған мәліметтер сияқты жұмыс жасау керек. Репортер немесе тіркеу куәлігін ұстаушы күмәнді дәрілік затпен аз да болса себеп-салдар байланысы бар деп анықтаса, жағымсыз әсерлер туралы ғана мәлімдемелерді ұсыну керек. Бұл жағдайларда шұғыл жарияланым заңнамада бекітілген өлшемдерді орындай отырып, жүзеге асырылады.

7.3. Жағымсыз реакциялар туралы жеке хабарламаларды дайындау

7.3.1. Күмәнді, өзара әрекеттесетін және қатар қолданылатын дәрілік препараттар жөніндегі ақпарат

Жағымсыз реакциялары жөніндегі мәлімдемелерде дозалау режимін және емдеуді бастаған және аяқтаған күнін көрсетіп, күмәнді, өзара әрекеттесетін және/немесе қатар қолданылатын дәрілік препараттарды көрсеткен жөн. Құрамында біреуден көп белсенді заты бар біріктірілген дәрілік препараттарға қатысты әрбір әсер етуші затты бөлек көрсету керек.

Егер жағымсыз реакциялардың сипатталатын жағдайы емдік класпен ғана байланысты мәлімделсе, ол толық емес деп есептеледі және жағымсыз реакция жөніндегі мәліметтерді шұғыл ұсыну өлшемдеріне жауап бермейді. Күмәнді дәрілік зат жөнінде жеткіліксіз болған ақпаратты жинау үшін жағымсыз реакциялар оқиғасына қатысты кейіннен жұмыс жүргізуге күш салған жөн.

7.3.2. Күмәнді жағымсыз реакция

Күмәнді жағымсыз реакцияны көрсету/сипаттау MedDRA Халықаралық конференциясының үйлестіру (ICH) жөніндегі реттеуші қызметі терминологиясының Медициналық сөздігінің қолданыстағы версиясына сай орындалуы тиіс.

7.3.3. Жағымсыз реакцияларды сипаттау және себеп-салдарлық байланысына баға беру.

Әрбір жекелеген жағдай үшін жағымсыз реакциялардың дамуы жөніндегі қолда бар барлық ақпарат ұсынылады. Ақпарат өзгеру хронологиясында емделушінің жағдайы, клиникалық ағымын қоса есептегенде, емдік шаралар, аяқталуы және кейіннен алынған ақпарат қисынды уақытша реттілікпен ұсынылады. Сипаттамасы белгілі маңызды барлық клиникалық және онымен байланысты (зертханалық, диагностикалық және басқа да), емделушінің сипаттамасын, емдеу нақтылығын, ауру тарихын құбылыс(тар)дың клиникалық ағымын, жағымсыз реакцияларын және оның аяқталуын, маңызды зертханалық деректерді және күмәнді жағымсыз реакцияларды айғақтайтын немесе жоққа шығаратын кез келген басқа ақпаратты қоса қамтитын мәліметтер жан-жақты, дербес "медициналық есеп беру" болып табылады. Бұл қолдануға жарайтын болған жағдайларда союдың маңызды нәтижелері немесе қайтыс болғаннан кейінгі зерттеу нәтижелері қорытындыланады.

Уәкілетті ұйым және тіркеу куәлігін ұстаушылар, егер ұсынылған болса, түпдеректің (репортердің) себеп-салдарлық байланысын бағалауға қосымша күмәнді дәрілік препарат(тар) мен жағымсыз реакция(лар) арасындағы себеп-салдарлық байланысқа қатысты түсіндірме бере алады.

7.3.4. Талдаулар және аспаптық зерттеулер нәтижелері

Жағымсыз реакциялар сипаттамасында диагностика немесе реакция/құбылыстарды, дәрілік затпен байланысты емес себептерді зерттеуге арналған талдауларды (мысалы, дәрілік препарат әсерін туындаған гепатитке күмәнданғанда жұқпалы гепатитке серологиялық талдаулар) қоса, талдаулар және рәсімдер нәтижелерін тіркегені жөн. зерттеудің оң және теріс нәтижелері жөнінде мәлімдеу керек.

7.3 5. Кейінгі ақпарат

Жағымсыз реакциялар жөніндегі мәлімдемелерді жіберуші, егер медициналық маңызды жаңа ақпарат алынса, жағымсыз реакциялар жөніндегі кейінгі ақпаратты дереу жібергені жөн. Маңызды жаңа ақпарат мысалы, күмәнді жаңа жағымсыз реакция(лар)ды, себеп-салдарлық байланысына баға беруге өзгерулерді

және кез келген жаңа ақпаратты немесе оның медициналық бағалануына ықпалын тигізетін жағдай жөнінде бастапқы (бұдан бұрынғы) ақпаратты өзгерту жөніндегі деректерді көрсетеді. Шұғыл жарияланымды қажет ететін маңызды жаңа ақпаратты идентификациялау әрдайым медициналық қорытындыны керек етеді.

Ауырлық өлшемдері және/немесе әрбір жеке жағдайларды (мысалы, кейінгі ақпарат күрделі критерийлерді күрделі жағымсыз реакцияның күрделі емес өзгеруіне әкеледі; себеп-салдарлық байланысты бағалау өзара байланыстың қандай да болсын өзгеру деңгейінен күмәнді өзара әрекеттесуге өзгереді) айтарлықтай өзгерістер ретінде ескерген және олар туралы ақпаратты шұғыл ұсыну талаптарына сай мәлімдеген жөн.

Егер кейінгі ақпарат бастапқы деректерге және бағалануына аздаған өзгерістер әкелген жағдайда, ол шұғыл ұсынуға жатпайды. Аздаған өзгерулердің мысалдарына жағдайды бағалауға немесе беруге ықпалынсыз кейбір күндегі кейбір күндердің мәнсіз өзгерулерін, немесе жағдайдың бұдан бұрынғы версиясында қателерді түзетулерді қамтиды. Дегенмен, кейінгі ақпараттың маңыздылығына қатысты медициналық сараптамалық пікірлер алған жөн, өйткені бірқатар жағдайларда формальді баға беру жеткіліксіз болуы мүмкін (мысалы, туған күнінің өзгеруі емделушінің жасы жөнінде ақпараттың елеулі өзгеруі болып табылуы мүмкін).

7.3.6. Жағдайлардың күшін жою

Күшін жойған жағдайлар – бұл баға беру рәсімдерінде көбіне ескерілмейтін жағдай. Күшін жою, егер барлық жағдай қате екендігі, немесе екінші нұсқалы есеп беру жағдайында екендігі байқалса, жағдайдың күшін жою Үдерісі жағдайдың тым дұрыс еместігін жолдаушының хабаршы хатын алушыға жеткізу арқылы орындалады. Алайда мәлімдемелерді жолдаушының фармакологиялық қадағалау деректерінің базасында сақтаған жөн.

7.4. Дүниежүзілік Денсаулық сақтау Ұйымымен Ынтымақтастық

Уәкілетті ұйым олардың аумағында дәрілік препараттарға анықталған жағымсыз реакциялар жөніндегі деректерді Дүниежүзілік Денсаулық сақтау Ұйымының күмәнді жағымсыз реакциялар жөніндегі мәліметтерінің базасына енгізу мақсатында, Дүниежүзілік Денсаулық сақтау Ұйымының Ынтымақтастық Орталығына ұдайы ұсынып отыруды қамтамасыз етеді.

8. Қауіпсіздігі жөнінде мерзімді есеп беру

Қауіпсіздігі жөніндегі мерзімді есеп беру фармакологиялық қадағалау жөніндегі құжат болып табылады, оның мақсаты тіркеу куәлігін ұстаушының тіркеуден кейінгі кезеңнің белгілі бір сатыларында дәрілік препараттың пайда/қаупі арақатынасына берілген бағаны ұсыну.

Уәкілетті ұйым жаңадан байқалуы мүмкін қауіптерді анықтап, ҚМЕ-ге баға береді және дәрілік препараттың пайда-қаупі арақатынасын бағалауға ықпалын анықтайды. Бағалау нәтижелері бойынша уәкілетті орган әрі қарай зерттеу жүргізу/дәрілік препараттың қауіпсіздігі мен тиімділігіне сынақ жүргізу, дәрілік препаратты тіркеу статусына қатысты реттеуші әрекеттерді қолдану немесе, пайдасы қаупінен басым болған кезде, оның қолданылуын қамтамасыз ету мақсатында дәрілік препараттың медициналық қолдану жөніндегі нұсқаулығына өзгерістер енгізу қажеттілігін белгілейді.

8.1. ҚМЕ мақсаты

8.1.1. ҚМЕ-нің негізгі мақсаты қауіпсіздігі жөніндегі барлық жаңа деректерді және олардың дәрілік препараттың қауіпсіздігі мен тиімділігі бейініне кумулятивтік ықпалын ескеріп, дәрілік препараттың пайда-қаупі арақатынасына жан-жақты және сыни талдаманы ұсыну болып табылады. ҚМЕ дәрілік препараттың өмірлік циклінің белгілі бір сатыларында дәрілік препараттың пайда-қаупі арақатынасына тіркеуден кейінгі баға беру құралы болып табылады.

8.1.2. Дәрілік препаратты тіркеуден кейін қолдану үдерісінде қауіпсіздігі жөнінде жаңа ақпарат анықталады, оған тіркеу куәлігін ұстаушының баға беруі негізінде жаңа деректердің пайда-қаупі арақатынасына ықпалына талдау жасау, осы көрсеткішті қайта бағалау жүргізіледі, сондай-ақ қауіптерді және оларды барынша азайтуды басқару жөніндегі тиімді шараларды енгізу жолымен пайда-қаупі арақатынасын оңтайландыру қажеттілігі анықталады.

8.2. ҚМЕ-де пайда-қауіп арақатынасына баға беру принциптері

Пайда-қауіп арақатынасына баға беру тұрғындардың денсаулығын қорғауды және қауіпті барынша азайтудың тиімді шараларын іске асыру жолымен қауіпсіздігін арттыруды қамтамасыз ету мақсатында

дәрілік препараттың бүкіл іске қосыл циклы бойына үздіксіз сипатта болуы тиіс. Талдау үшін негіз есептік кезеңді құрайтын уақыттың тиісті аралықтары бойы жиналатын қауіпсіздігі мен тиімділігі бойынша ақпарат болып табылады. Бағалауға келесі сатылар кіреді:

1. Есеп беру кезеңі ішінде алынған, жаңа потенциальді немесе теңдестірілген қауіптердің болғанын айғақтайтын байқалуы мүмкін жаңа дабылдарды анықтаумен, қауіпсіздік бойынша барлық ақпаратты, немесе бұрын идентификацияланған қауіп жөнінде бар болған білімді толықтыруды сыни талдап қорыту

2. Есеп беру кезеңі ішінде (клиникалық зерттеулер/сынақтар шегінде де, сондай-ақ медициналық іс-тәжірибеде қолданғанда) осы деректердің дәрілік препараттың пайда-қауіп арақатынасына ықпалына баға берумен, дәрілік препараттың қауіпсіздігі және тиімділігі жөнінде барлық ақпаратты сыни талдап қорыту

3. Қандай да болса бір елде алғашқы тіркелген күнінен, қандай болса да бір елде интервенциялық клиникалық зерттеу жүргізу үшін алғашқы тіркелген күннен бергі кезең ішінде барлық кумулятивті деректер негізінде пайда-қауіп арақатынасына интеграциялық талдау жасау

4. Қауіпті барынша азайту шаралары бойынша орындалуы немесе жоспарлануы мүмкін ақпаратты талдап қорыту.

5. Фармакологиялық қадағалау жөніндегі қосымша қызмет бойынша дабылдарды және қауіптерді және/немесе ұсыныстарды бағалау жоспарын анықтау.

8.3. ҚМЕ дайындау принциптері

Тіркеу куәлігін ұстаушы құрамында әсер ететін белгілі бір заты немесе қолданылуы, енгізу тәсілдері, шығарылу түрі және дозалау режимі мақұлданған сол әсер етуші заттың біріктірілімі бар өзінің барлық дәрілік препараттары үшін бір ҚМЕ дайындайды. Белгілі бір жағдайларда, жеке ҚМЕ дайындамай-ақ, қауіпсіздігі бейінінің аспектілері тиісінше көрсетілген ҚМЕ жеке бөліміндегі жекелеген көрсетілімдері, шығарылу формалары, енгізу тәсілдері немесе дозалау режимдері бойынша деректер қажет етілуі мүмкін. Ерекше жағдайларда жеке ҚМЕ дайындау медициналық қолдануға түгелдей басқаша қолданыспен шығарудың өзгеше формасы жағдайында тиянақталуы мүмкін.

8.4. ҚМЕ құрамы

8.4.1. ҚМЕ есеп беру кезеңінде алынған жаңа ақпаратқа бағытталған, тіркелген күннен бастап алынған кумулятивті деректерді қамтиды. Кумулятивті ақпарат қауіпсіздігін жалпы бағалау және пайда-қауіп арақатынасына ықпалдасқан баға беру кезінде қарастырылады.

ҚМЕ пайда-қауіп арақатынасына кезекті баға беру кезінде ескерілетін тиімділігі және қауіпсіздігі бойынша маңызды мәліметтер алудың барлық дереккөздері бойынша және тіркеу куәлігін ұстаушының иелігіндегі қорытынды ақпаратты қамтиды. Аталған ақпаратқа мыналар енгізіледі:

1. Медициналық қолдану нәтижелері бойынша қорытынды ақпарат:

1) кездейсоқ жарияланым деректері;

2) медициналық әдебиет деректері;

3) мониторингтің белсенді әдістері жәрдемімен алынған деректер (мысалы, ішкі немесе сыртқы бах деректерді талдау);

4) тіркеу куәлігін ұстаушының қарауындағы қауіпсіздігі жөніндегі дабылдар;

5) маркетинг немесе дистрибьюция бойынша серіктестерден алынған ақпарат;

2. клиникалық зерттеулер/сынақтар бойынша қорытынды ақпарат:

1) тіркеу куәлігін ұстаушылар немесе оның өкілдерімен жасалатын әрі қарай жалғасатын клиникалық зерттеулер/сынақтар, немесе есептік кезеңде аяқталған өзге зерттеулер/сынақтар;

2) зерттелетін дәрілік препаратты емдік қолдану;

3) обсервациялық немесе эпидемиологиялық зерттеулер;

4) дәрілік препаратты пайдалануды бағалау жөніндегі зерттеулер;

5) клиникаға дейінгі зерттеулер (уытты және in vitro зерттеулер);

6) дәрілік препаратты жасау немесе нарыққа шығару жөнінде тіркеу куәлігін ұстаушының серіктестерімен бірге жасалатын клиникалық зерттеулер;

7) емдік тиімділігінің жеткіліксіздігі анықталған клиникалық зерттеулер, ол дәрілік препараттың пайда-қаупі арақатынасына баға беруге ықпалын тигізуі мүмкін;

3. басқа дереккөздерден қорытынды ақпарат:

1) ұқсас фармакотерапиялық топтың дәрілік препараттарының тиімділігін немесе қауіпсіздігін бағалауға қатысы бар өзге дереккөздерден алынған деректер;
2) өзге ҚМЕ немесе жасалатын дәрілік препараттардың қауіпсіздігі бойынша есептер (мысалы, келісімшарт серіктестері немесе зерттеудің бастамашылары);
3) ҚМЕ дайындауды аяқтағаннан кейін алынған маңызды ақпарат.
8.4.2. ҚМЕ келесі бөлімдерінде қамтылады:
1. Титул беті, куәландыруға қойылған қолды қоса
2. Негізгі мазмұнының қысқаша мазмұндамасы
3. Есеп беру мазмұнының кестесі:
1) Кіріспе
2) Әлемдегі тіркеу статусы
3) Қауіпсіздігі бойынша деректермен байланысты есеп беру кезеңі ішіндегі қабылданған шаралар
4) Дәрілік препараттың қауіпсіздігі бойынша анықтамалық ақпарат енгізілген өзгерістер
5) Дәрілік препараттың әсеріне іліккен емделушілер санын бағалау
5.1 Клиникалық зерттеулерге тартылған емделушілердің жалпы саны
5.2 Нарықта қолдану деректері бойынша, әсеріне іліккен емделушілердің жалпы саны
6) Қорытындылаған кестелік деректер
6.1 Анықтамалық ақпарат
6.2 Клиникалық зерттеулер барысында анықталған күрделі жағымсыз реакциялар бойынша қорытынды ақпарат
6.3 Тіркеуден кейінгі қолдану жөніндегі қорытынды ақпарат
7) Есеп беру кезеңінде клиникалық зерттеулер барысында алынған маңызды деректер түйіндемесі
7.1 Аяқталған клиникалық зерттеулер
7.2 Жалғасатын клиникалық зерттеулер
7.3 Ұзаққа созылған кейінгі мониторинг
7.4 Дәрілік препаратты басқаша емдік қолдану
7.5 Тіркелген біріктірілімді тағайындауға қатысты қауіпсіздігі жөніндегі жаңа деректер
8) Интервенциялық емес зерттеулер деректері
9) Басқа клиникалық зерттеулер және басқа дереккөздерден алынған деректер
10) Клиникаға дейінгі зерттеулер деректері
11) Әдебиет
12) Басқа да мерзімдік есеп берулер
13) Бақыланатын клиникалық зерттеулердегі емдік тиімділігінің жеткілікісіздігі
14) ҚМЕ дайындауды аяқтағаннан кейін алынған маңызды ақпарат
15) Дабылдарды шолу: жаңа, қарастырылатын және аяқталға
16) Дабылдар және қаупін бағалау
16.1. Қауіпсіздігі жөніндегі мәселелер бойынша қорытынды ақпарат
16.2. Дабылға баға беру
16.3.а уіптерге және жаңа ақпаратқа баға беру
16.4. Қауіптерге сипаттама
16.5. Қауіпті барынша азайту тиімділігі (егер қолдануға жараса)
17) Пайдасын бағалау
17.1. Клиникалық сынақтар және медициналық іс-тәжірибеде қолдану барысындағы тиімділігі жөнінде маңызды базисті ақпарат
17.2. Клиникалық сынақтар және медициналық іс-тәжірибеде қолдану барысындағы тиімділігі жөнінде байқалған жаңа ақпарат
17.3. Пайдасының сипаттамасы
18) Мақұлданған көрсетілімдері бойынша пайда-қаупі арақатынасы интеграцияланған талдау
18.1. Пайда-қауіп арақатынасының мәнмәтіні – медициналық қажеттілік және маңызды баламалар
18.2. Пайда-қауіп арақатынасын талдау рәсімдерін бағалау
19) Тұжырым және әрекеттер

20) ҚМЕ-ге қосымшалар

8.4.3. Титулды беті

Титулды бетте есеп беру нөмірі (есептер бірізді нөмірленеді), дәрілік препараттың атауы, халықаралық тіркелу күні, есеп беру кезеңі (не уәкілетті ұйымның сұранысы бойынша кезектен тыс беру ретін көрсету), есеп беру жасалған күні, тіркеу куәлігін ұстаушының деректері және ҚМЕ-ге енгізілген ақпараттың құпиялығы жөніндегі нұсқаулар көрсетіледі. Титулды беті қол қойылып, куәландырылады.

8.4.4. Негізгі мазмұнынан қысқаша мазмұндама

Негізгі мазмұнынан қысқаша мазмұндама.

Мазмұнын қысқаша мазмұндаудың мақсаты - қауіпсіздігі жөнінде мерзімдік есеп берудегі мазмұнын жинақталған түрде және өте маңызды ақпаратты қысқаша көрсету. Осы бөлімге келесі ақпарат кіреді:

1) кіріспе, есеп беру нөмірін және есеп беру кезеңін көрсету;

2) дәрілік препараттың атауы, фармакотерапиялық класы, әсер ету механизмі, қолдануға көрсетілімі, шығарылу түрі, дозасы, енгізу тәсілдері;

3) клиникалық зерттеулер барысында кумулятивтік әсеріне баға беру;

4) тіркеуден кейінгі аралыққа және осы кезеңдегі кумулятивтік әсеріне баға беру;

5) аумағында дәрілік препаратты қолдануға рұқсат етілген елдер саны;

6) пайда-қаупі арақатынасына баға беру жөнінде жинақталған ақпарат;

7) клиникалық зерттеулер сатысында зерттеушінің брошюрасындағы және тіркеуден кейінгі сатыдағы медициналық қолданылуы жөніндегі нұсқаулықтағы елеулі өзгерістерді, немесе қауіпті барынша азайтудың өзге шараларын қоса, қауіпсіздігі бейінінің аспектілерімен байланысты қабылданған және ұсынылатын іс-әрекеттер;

8) Қорытындылар.

8.4.5. Есеп беру мазмұнынан қысқаша мазмұндама бөлімі қауіпсіздігі бойынша мерзімдік есеп беру мазмұны бар кестемен қатар беріледі.

8.5. ҚМЕ әрбір бөлімінің мазмұнына қойылатын талаптар

8.5.1. ҚМЕ "Кіріспе" бөлімі

Кіріспеде келесі ақпарат болуы тиіс:

1) халықаралық тіркеу күні, есеп беру кезеңі және есеп берудің рет нөмірі;

2) дәрілік препараттың атауы, фармакотерапиялық класы, әсер ету механизмі, қолдануға көрсетілімі, шығарылу түрі, дозасы, енгізу тәсілдері;

3) дәрілік препараттың тағайындалуымен ем қабылдап жүрген немесе клиникалық зерттеулерге енгізілген популяцияға қысқаша сипаттама;

4) ұсынылатын ҚМЕ-ге енгізілмеген ҚМЕ-дегі талап етілетін ақпаратқа қатысы бар кез келген қысқа сипаттама және түсініктеме.

8.5.2 ҚМЕ "Әлемдегі тіркеу статусы" бөлімі

ҚМЕ-нің осы бөлімінде әлем елдерінде алғашқы тіркелген күні, қолдануға мақұлданған көрсетілімдері, тіркелген шығарылу күні және дозалары қамтылатын қысқа шолу ақпараты, ҚМЕ дайындауына тіркелген күнін көрсетіп ұсынылуы тиіс.

8.5.3. ҚМЕ "Қауіпсіздігі жөніндегі деректермен байланысты есеп беру кезеңі ішіндегі шаралар" бөлімі

Бөлімде есеп беру кезеңі ішінде әрі қарай созылған клиникалық зерттеулерге/сынақтарға да, сондай-ақ тіркеуден кейінгі қолданылуына да уәкілетті органдар, тіркеу куәлігін ұстаушы, клиникалық зерттеудің демеушісі/тапсырыс берушісі, деректерді мониторингілеу/бағалау жөніндегі комитет, қауіпсіздігі жөніндегі деректер негізіндегі этика бойынша комитет тарапынан қабылданған елеулі шаралар ұсынылады, олар:

1) тіркелген дәрілік препараттың пайда-қаупі арақатынасына елеулі ықпалын тигізген; және/немесе

2) нақты клиникалық зерттеу(лер) жүргізуге немесе жалпы дәрілік препаратты клиникалық жасау бағдарламасына ықпалын тигізген.

Бөлімде осы шараларды қолдану үшін негіздер және қажет болғанда, егер мұндайлар бар болса, қосымша ақпарат көрсетілуі тиіс.

1. Зерттелетін дәрілік препаратқа қатысты қолданылатын шараларға мыналар енгізілуі мүмкін:

1) қауіпсіздік аспектілері немесе этикалық мәселелері бойынша клиникалық зерттеулер/сынақтар жүргізуге рұқсат беруден бас тарту;

2) қауіпсіздігі немесе емдік тиімділігінің жеткіліксіздігі жөнінде деректердің байқалу себебінен клиникалық зерттеулерді/сынақтарды ішінара немесе толық тоқтату немесе клиникалық зерттеулерді/ сынақтарды жоспарланған мерзімнен ерте толық тоқтату;

3) зерттелетін дәрілік препаратты немесе салыстыру препаратын кері қайтару;

4) клиникалық зерттеулер барысында зерттелетін көрсетілімдері бойынша қолдануға рұқсат алудан бас тарту, тіркеуге өтініш беруді ерікті түрде кері қайтаруды қоса;

5) қауіпті барынша азайту шараларын енгізу, мыналарды қоса:

5.1. зерттеулер (сынақтар) хаттамасында қауіпсіздігі немесе тиімділігі бойынша деректер себеп болатын өзгерулер (дозалау режимінің өзгеруі, енгізу/енгізбеу критерийлерінің өзгерулері, зерттеу субъектілеріне мониторинг жөнінде қосымша шаралар енгізу, зерттеулер (сынақтар) ұзақтығын шектеу);

5.2. зерттелетін популяцияны және қолдану көрсетілімдерін шектеу:

5.2.1 қауіпсіздігі бейінінің аспектілерімен байланысты ақпараттық келісімдердің өзгерулері;

5.2.2 құрамының өзгерулері;

5.2.3. дәрілік препараттың қауіпсіздігі бойынша ақпаратты ұсынудың ерекше тәртібі бойынша уәкілетті органдардың қосымша талаптары;

5.2.4. зерттеуші дәрігерлерді немесе медицина қызметкерлерін арнайы хабардар ету; және

5.2.5. қауіпсіздік бейінінің аспектілері бойынша жаңа зерттеулер жүргізуді жоспарлау.

2. Тіркелген дәрілік препаратқа қатысты қолданылатын шараларға мыналар қамтылады:

1. тіркеу куәлігінің қолданылысын ұзартудан бас тарту;

2. тіркеу куәлігін тоқтату немесе кері қайтару;

3. қауіпті барынша азайту жоспарын енгізу, мыналарды қоса:

3.1. қауіпті барынша азайтудың өзге шараларының таратылуына немесе енгізілуіне елеулі шектеулер;

3.2. тағайындау көрсетілімдерін немесе дәрілік препарат тағайындалатын емделушілер тобын шектеуді қоса, өндіру бағдарламасына ықпалын тигізуі мүмкін медициналық қолданылуы жөніндегі бұрыннан бар өзгерулер;

3.3 медициналық қызметкерлерді арнайы хабарландыру; және

3.4. тіркеуден кейін зерттеулер жүргізуге уәкілетті органдар тарапынан қойылатын талаптар.

8.5.4 ҚМЕ "Дәрілік препараттың қауіпсіздігі бойынша анықтамалық ақпаратқа енгізілген өзгерулер" бөлімі

Бөлімде есеп беру кезеңі ішінде дәрілік препараттың қауіпсіздігі бойынша анықтамалық ақпаратқа енгізілген бұрыннан бар барлық өзгерулер жөніндегі ақпарат көрсетіледі. Осы елеулі өзгерулерге қолдануға болмайтын жағдайлар, сақтандырулар, айрықша нұсқаулар, күрделі жағымсыз реакциялар жөніндегі ақпаратпен толықтыру, ерекше көңіл аударатын жағымсыз реакциялар, өзара әрекеттесуі реакциялары; әрі қарай жалғастырылған және аяқталған клиникалық зерттеулер/сынақтардың маңызды деректер; клиникаға дейінгі зерттеудің маңызды деректері (мысалы, канцерогенділігін білу) бөлімдеріндегі өзгерістер қамтылады. Осы өзгерістер деректері бойынша ақпарат ҚМЕ-нің тиісті бөлімдерінде көрсетілуі тиіс. ҚМЕ-ге қосымшаларда тиісті өзгерістерімен дәрілік препараттың қауіпсіздігі жөніндегі анықтамалық ақпарат версиясы қоса ұсынылуы тиіс.

Тіркеу куәлігін ұстаушы, қауіпсіздігі жөніндегі негізгі ақпараттың жаңартылған версиясын тіркеу куәлігін ұстаушының оны қосымшада көрсетуі негізінде, медициналық қолдану жөніндегі нұсқаулыққа енгізілген және енгізу сатысындағы өзгерістер туралы ақпаратты да ұсынады.

8.5.5. ҚМЕ "Әсерге ұшыраған емделушілер санына баға беру" бөлімі

ҚМЕ-де дәрілік препараттың әсеріне ұшыраған емделушілер санының, сату ауқымына және тағайындалу санынан қатысты барлық деректерді қоса, нақты бағасы бар. Осы баға, тіркеу куәлігін ұстаушыдағы қолжетімді барлық деректерге және дәрілік препаратты пайдалануға баға беру жөнінде бақыланатын зерттеулер нәтижелеріне негізделіп мақұлданған қолданудан қалайша ерекшеленуі мүмкіндігін көрсете отырып, нақты медициналық іс-тәжірибеде қолданудың сапалық және сандық талдауымен қоса беріледі.

Осы бөлімде дәрілік препараттың ықпалына тап болған популяцияның көлемін және сипаттамасын, баға беру үшін пайдаланылатын қысқаша сипаттамасын және пайдаланылатын әдістің кемшілігін көрсетуді қоса, бағалау ұсынылады.

Субъектіге/емделушіге әсерін бағалаудың үйлесімді әдістері ҚМЕ барлық бөлімдерінде бір дәрілік препарат үшін пайдаланылады. Егер бағалаудың пайдаланылып жүрген әдісін алмастыру орынды болып

табылса, екі әдіс те және олар бойынша есеп-қисаптардың ҚМЕ-ге ауыстырылуы түсіндіріле отырып, көрсетіледі.

8.5.5.1. ҚМЕ "Клиникалық зерттеулерде әсерге ұшыраған емделушілердің жалпы саны" бөлімшесі

Бұл ҚМЕ бөлімінда клиникалық зерттеулерге/сынақтарға енгізілген емделушілер жөнінде келесі ақпарат бар (кесте форматы ұсынылады):

1) Әріқарай созылатын және аяқталған клиникалық зерттеулер/сынақтар қамтылған және зерттелетін дәрілік препараттың, плацебо және/немесе белсенді препараттың әсеріне ұшыраған зерттеу субъектілерінің жасалатын дәрілік препаратты халықаралық мақұлдау күнінен бастап салыстырғандағы кумулятивті саны. Айналымда ұзақ уақыт болған дәрілік препараттар үшін толық ақпарат жеткілікті емес екендігін мойындалуы мүмкін;

2) ықпалға іліккен зерттеу субъектілері бойынша өте толық кумулятивті ақпарат, мыналар болғанда (мысалы, зерттеудің барлық бағдарламасы бойынша жасы, жынысы, нәсілі топтастырылған);

3) тағайындалған дозаларға, енгізілу жолдарына, емделушілердің қосалқы топтарына қатысты зерттеулер/ сынақтар арасындағы маңызды айырмашылықтар;

4) егер клиникалық зерттеулер/сынақтар емделушілердің ерекше топтарында (мысалы, жүкті әйелдер, бүйрек, бауыр функцияларының, жүрек-қантамыр жүйелерінің бұзылулары бар емделушілер; клиникалық тұрғыдан маңызды генетикалық полиморфизмі бар емделушілер) жүргізілсе, ықпалы бойынша деректер ұсынылады;

5) зерттелетін дәрілік препарат немесе салыстыру препаратын(тарын) алуға рандомизирлерген субъектілер арасында әсер ету уақыты бойынша елеулі айырмашылықтар бар болғанда, немесе клиникалық зерттеулер/сынақтар арасында әсер ету ұзақтығы бойынша сәйкессіздіктерде субъект-уақыт (емделушіл-күндер, -айлар немесе – жылдар) көріністерінде әсерлеріне баға берген жөн;

6) зерттелетін препараттың дені сау еріктілерге әсер етуі бойынша деректердің, жалпы алғанда, бақыланатын жағымсыз реакциялар типіне байланысты, әсіресе емделушілер бірлі-жарым дозаның әсеріне ұшыраған кезде қауіпсіздігі бейініне баға беру үшін маңыздылығы аз болуы мүмкін. Осындай деректер қажет болған жағдайда түсініктерімен бірге жекелей ұсынылады;

7) клиникалық зерттеулер/сынақтар барысында байқалған жағымсыз реакциялар бойынша талдап жинақталған ақпараттарда күрделі жағымсыз реакциялар көрсетілген, бұл мүмкін болған кезде емделушіге әсер етуін бағалау бойынша тиісті көрсетілім жасалады;

8) белгілі бір аса маңызды клиникалық зерттеулер/сынақтар үшін емделушілерді демографиялық сипаттау бөлек ұсынылады.

8.5.5.2. ҚМЕ "Нарықта қолдану деректері бойынша, әсер етуге ұшыраған емделушілердің жалпы саны" бөлімшесі

Бұл мүмкін болған жағдайларда, кумулятивті әсері бойынша (халықаралық тіркелген күнінен бастап) және белгілі бір аралық ішіндегі (бұдан бұрынғы ҚМЕ бойынша деректерді жинаудың аяқталған күнінен бастап) әсері бойынша жекелей бағалау ұсынылады. Бөлімде әсеріне және әдісіне (-теріне) ұшыраған, олардың жәрдемімен анықтау және бағалау жүргізілген емделушілер саны бойынша бағалау ұсынылуы тиіс. Егер әсеріне іліккен емделушілер санының есеп-қисабын жасауды жүзеге асыру мүмкін болмаса, негіздеме ұсынылуы тиіс. Егер емделушілер санына баға беруді орындау мүмкін болмаса, оларды орындау әдіс(тер)і көрсетілетін бағалаудың баламалы нұсқаулары ұсынылуы тиіс. Әсерін бағалаудың баламалы көрсеткішінің мысалы емделуші-күн және тағайындалғаны (есептен шығарылған) күні көрсеткіші болып табылады. Тек осы көрсеткіштер жеткіліксіз болған жағдайларда ғана салмақ бірлігімен немесе дозалармен берілген сату көлемін бағалау пайдаланылуы мүмкін. Емделушілерге әсер етуі жөнінде деректер алу үшін белгіленген тәуліктік дозаның (DDD) концепциясы қолдануға болады.

Әсер етуі бойынша деректер дәрілік препаратты пайдаланудың келесі санаттары бойынша берілуі тиіс:

1. тіркеуден кейінгі қолданылуы (клиникалық зерттеулер немесе сынақтарды қоспағанда):

Жалпы бағалау ұсынылуы тиіс. Деректерге қосымша жынысы, жасы, көрсетілімі, дозалары, шығарылу түрлері және бұл қолданылуға болатын аумақ бойынша бөлініп ұсынылуы тиіс. Дәрілік препаратқа байланысты, өзге ауытқулар маңызды ретінде, мысалы, жасалған вакцинациялар саны, енгізілу тәсілі және емдеу ұзақтығы берілуі мүмкін.

Егер жағымсыз реакциялар жөніндегі мәлімдемелер сериясы, дабылдың шамамен бар болуы байқалған жағдайда, егер бұл мүмкін болса, тиісті қосалқы топ ішінде әсері жөніндегі деректер ұсынылуы тиіс.

2. тіркеуден кейін ерекше популяциялық топтарда қолданылуы:

Егер тіркеуден кейінгі сатыда препарат ерекше популяциялық топтарда пайдаланылған жағдайда, әсеріне ұшыраған емделушілердің кумулятивті санына қатысты жеткілікті ақпарат, және пайдаланылатын есеп-қисап әдісі ұсынылуы тиіс. Осы дереккөздерге регистрлерді қоса, ерекше популяциялық қосалқы топ бойынша деректер алу үшін тікелей жасалған интервенциялық емес зерттеулер қамтылуы мүмкін. Осы бөлім бойынша баға беру қамтылатын популяцияларға мыналар қамтылады, бірақ мұнымен шектелмейді:

1) педиатриялық популяция;

2) егде жастағы популяция;

3) жүктілік және бала емізу кезеңіндегі әйелдер;

4) бауыр және/немесе бүйрек функциясы бұзылған емделушілер;

5) қатар жүретін өзге патологиясы бар емделушілер;

6) ауруының ауырлық дәрежесі клиникалық зерттеулер барысында зерттелетін дәрежедегіден айырмашылығы бар емделушілер;

7) генетикалық полиморфизмін (дерін) таратын қосалқы популяциялар;

8) өзге нәсілге және этникаға жататын емделушілер.

3. Дәрілік препаратты қолдану ерекшеліктері

Егер тіркеу куәлігін ұстаушыға дәрілік препаратты қолданудың белгілі бір ерекшеліктері жөнінде ақпарат белгілі болса, осы ерекшеліктердің сипаттамасы берілуі және қауіпсіздігі деректеріне қатысты бағалау және интерпретация жасалуы тиіс. Мұндай ерекшеліктердің қатарына, атап айтқанда, медициналық іс-тәжірибеде мақұлданғандар қатарына енгізілмеген көрсетілімдері бойынша қолдану жатады. Егер тиісті деректер бар болса, тіркеу куәлігін ұстаушы осы қолдану қаншалықты клиникалық хаттамалармен, клиникалық зерттеулердің дәлелді базасымен қуатталатынына қатысты немесе жалпы тіркелген баламалардың жоқтығының себеп болуына түсініктеме жасай алады. Осы қолданудың сандық бағасы, егер осындай деректер бар болса, ұсынылуы тиіс.

8.5.6. ҚМЕ "Талдап жинақталған кестелік деректер" бөлімі

ҚМЕ осы бөлімінің мақсаты талдап жинақталған кестелік деректер формасындағы клиникалық зерттеулер барысында анықталған жағымсыз реакциялар/құбылыстар бойынша деректерді ұсыну болып табылады. Тіркеу куәлігін ұстаушының қарап шешуіне ұғыну мен түсінуді жеңілдету мақсатында білгілі бір деректер аспектілерінің үлгілік көрінісі берілуі мүмкін.

Талдап жинақталған кестелік деректерде күрделі жағымсыз реакциялар санына жатқызу заңнамамен белгіленген ауырлық критерийлерін пайдалана отырып, жағымсыз реакциялар жөнінде жекелеген мәлімдемелерге баға беру бойынша жасалғандарға сәйкес келуі тиіс. Ауырлығын бағалау ҚМЕ-ге енгізу үшін деректерді дайындааңда өзгермеуі тиіс.

8.5.6.1 ҚМЕ "Анықтамалақ ақпарат" бөлімшесі

Бұл қосалқы топта жағымсыз құбылыстарды/реакцияларды талдау үшін пайдаланылатын терминологиялық классификатор версиясы көрсетіледі.

8.5.6.2 ҚМЕ "Клиникалық зерттеулер/сынақтар барысында байқалған күрделі құбылыстар бойынша талдап жинақталған деректер" бөлімшесі

Ссы ҚМЕ бөлімшесінде тіркеу куәлігін ұстаушының ұйымдастыруымен жүргізілген клиникалық зерттеулер/сынақтар барысында жасалған дәрілік препаратты халықаралық мақұлданған күннен бастап ағымдағы ҚМЕ бойынша деректерді жинау аяқталған күнге дейін байқалатын күрделі жағымсыз құбылыстары бойынша талдап жинақталған кумулятивті кестелік деректер енгізілетін қосымша негіздеме берілуі тиіс. Тіркеу куәлігін ұстаушы істен шығарылған деректерге (мысалы, клиникалық зерттеулер (сынақтар) нәтижелері бойынша деректер бірнеше жылдар бойы түсініксіз болуы мүмкін) түсінік жасауы тиіс. Кестелік формада берілген деректер зерттелетін дәрілік препарат үшін, сондай-ақ сарыстырма (белсенді және плацебо) препараттар үшін ағзалық-жүйелік класс бойынша жағымсыз реакцияларына жіктеліп жатқызылуына сәйкес топтастырылуы тиіс. Бұл мақсатқа сай болған кезде, деректер клиникалық зерттеулер (сынақтар), көрсетілімдері, енгізу жолдары және өзге де ауытқымалары бойынша топтастырылған түрде ұсынылуы тиіс.

Келесі аспектілер қаралуы тиіс:

1) Сирек жағымсыз реакциялары бойынша себеп-салдарлық байланысына берілген баға ұсынылады. Зерттелетін дәрілік препараттың да, және салыстырма және плацебо препараттардың да барлық күрделі

жағымсыз құбылыстары жөніндегі, топтық салыстырма, соның ішінде жиілігіне қатысты деректерді ұсынған жөн. Тағайындалатын доза мен жиілігінің өзара байланысы көрсетілген деректерді ұсыну пайдалы болып табылады.

2) Талдап жинақталған кестелік деректерге клиникалық зерттеулерде күрделі жағымсыз құбылыстар бойынша көрінбейтін де, сондай-ақ көрінетін де деректер қамтылуы тиіс. Көрінетін деректер аяқталған клиникалық зерттеулер нәтижелері бойынша және белгілі бір себептерден көрінетін, жекелеген жағдайларда, мысалы, қауіпсіздік аспектілері немесе шұғыл жарияланым қажеттіліктерінің орындалуы бойынша ұсынылуы мүмкін. Клиникалық зерттеулердің демеушілері/тапсырыс берушілері және тіркеу куәлігін ұстаушы ҚМЕ-ны дайындаумен байланысты тікелей көрінетін етіп жасамайды.

3) Белгілі бір жағымсыз реакциялар талдап жинақталған ақпараттан шығарылуы мүмкін, бірақ барлық ұқсас шығарылып тасталғандар есеп беруде негізделуі тиіс. Мысалы, хаттамада шұғыл жарияланым шараларынан шығарылып тасталған ретінде белгілі болған жағымсыз реакциялар және мақсаттық популяцияға тән болып табылуы, немесе соңғы нүктеге сәйкес келуі себепті деректердің жалпы базасына енгізілетіндері ғана.

8.5.6.3. ҚМЕ "Тіркеуден кейінгі қолданылу деректері бойынша талдап жинақталған деректер" бөлімшесі

ҚМЕ-нің осы бөлімінде бүкіл есеп беру кезеңінде және дәрілік препараттың халықаралық тіркелген күнінен бастап деректерді жинау аяқталғанға дейінгі кумулятивті жағымсыз реакциялар бойынша талдап жинақталған деректер кестелік түрде енгізілетін қосымша бойынша негіздемесі ұсынылады. Медициналық қызметкерлерден, тұтынушылардан, емделушілерден, уәкілетті органдардан деректерді және медициналық әдебиетте жарияланған деректерді қоса, интервенциялық емес зерттеулер және кездейсоқ жарияланым барысында алынған жағымсыз реакциялар жөніндегі мәлімдемелер енгізіледі. Күрделі және күрделі емес жағымсыз реакциялар бөлек кестелерде ұсынылуы тиіс. Кестеде деректер ағзалық-функциональді класс бойынша жіктемеге сәйкес орналастырылуы тиіс. Қауіпсіздік бейінінің маңызды аспектілері бойынша көрсетілімі, енгізу тәсілі және өзге параметрлері бойынша деректері тостастырылған жағымсыз реакциялардың бөлек жеке кестелері ұсынылуы мүмкін.

8.5.7 ҚМЕ "Есеп беру кезеңі ішінде клиникалық зерттеулер (сынақтар) барысында алынған маңызды деректер түйіндемесі" бөлімі

Тіркеу куәлігін ұстаушы қосымшаға олардың ұйымдастыруымен дәрілік препараттың қауіп деңгейлерін идентификациялау, сипаттау және мөлшерін бағалау, қауіпсіздігі бейінін айғақтау немесе есеп беру кезеңі ішінде аяқталған немесе әріқарай жалғастырылатын қауіпті барынша азайту шараларының тиімділігін бағалау мақсатында атап өтілген интервенциялық клиникалық зерттеулерді ұсынады.

Егер бұл мүмкін болып табылса, деректерді жыныстық және жас шамасы белгілері (әсіресе ересектерде балалар популяциясымен салыстырғанда), көрсетілімдері, дозалау режимі және аймақтар бойынша санатқа бөлген жөн.

Клиникалық зерттеулер барысында анықталған дабылдар ҚМЕ-нің 15 бөлімінде ("Дабылдарға шолу жасау: жаңа, қаралатын және аяқталған") кестелік түрде ұсынылуы тиіс. Дабылдар үшін осы дабылдардың потенциальді немесе идентификацияланған қауіптер болып табылатын-табылмайтындығына баға беріледі, қауіп сәйкесінше ҚМЕ-нің 16.3 бөлімінде ("Қауіптерді және жаңа ақпаратты бағалау" және 16.4 бөлімде ("Қауіптер сипаттамасы") бағаланады және сипатталады .

ҚМЕ-нің осы бөлімінде есеп беру кезеңі ішінде келесі дереккөздерден алынған тиімділігі және қауіпсіздігі жөнінде клиникалық тұрғыдан маңызды деректер бойынша талдап жинақталған ақпарат берілуі мүмкін:

8.5.7.1. "Тыйым салынған клиникалық зерттеулер" бөлімшесі

ҚМЕ-нің осы қосалқы бөлімі есеп беру кезеңі ішінде аяқталған клиникалық зерттеулер/сынақтар нәтижесінде алынған қысқа ақпаратты ұсынады. Осы ақпарат қысып жинақталған түрде немесе синопсис формасында ұсынылады. Ол қауіпсіздік бойынша бұрын идентификацияланған дабылдарды айғақтайтын немесе жоққа шығаратын ақпаратты, сондай-ақ қауіпсіздік жөніндегі жаңа дабылдар бойынша айғақтамаларды қамтиды.

8.5.7.2. ҚМЕ "Жалғасатын клиникалық зерттеулер/сынақтар" бөлімшесі

Егер тіркеу куәлігін ұстаушыға әрі қарай созылған клиникалық зерттеулер/сынақтар барысында алынған (мысалы, қауіпсіздігін аралаық талдау барысында, немесе айқындалған күрделі жағымсыз құбылыстардың разослеплениясы нәтижесінде байқалған) клиникалық тұрғыдан маңызды ақпарат белгілі болған жағдайда

, осы бөлімде қауіпсіздік бойынша айқындалған жаңа ақпарат жөніндегі ақпарат қысқаша мазмұндалуы тиіс. Бұл бөлім қауіпсіздік бойынша бұрын идентификацияланған дабылдарды айғақтайтын немесе жоққа шығаратын ақпаратты, сондай-ақ қауіпсіздік жөніндегі жаңа дабылдар бойынша айғақтамаларды қамтуы мүмкін.

8.5.7.3 ҚМЕ "Кейіннен ұзақ бақылау" бөлімшесі

Клиникалық зерттеулер/сынақтарға енгізілген емделушілерді кейіннен ұзақ бақылау жөнінде деректер бар болған жағдайларда, бөлімде қауіпсіздік бейіні деректері көзқарасы тұрғысынан маңызды кейіннен ұзақ бақылау нәтижесінде алынған ақпарат беріледі.

8.5.7.4. ҚМЕ "Дәрілік препараттардың өзгеше емдік қолданылуы" бөлімшесі

ҚМЕ-нің осы қосалқы бөлімі тіркеу куәлігін ұстаушы арнайы хаттама (мысалы, кеңейтілген мүмкіндігі бар бағдарлама, зардап шегудің ерекше жағдайларымен байланысты пайдаланылатын, жекелей мүмкіндік және басқа бағдарлама) бойынша жүргізген басқа бағдарламалар нәтижесінде алынған клиникалық тұрғыдан маңызды ақпаратты қамтиды.

8.5.7.5. ҚМЕ қосалқы "Бекітілген біріктірілімдерді тағайындауға қатысты қауіпсіздігі жөніндегі жаңа деректер" бөлімі

Егер ұлттық уәкілетті органдармен басқаша берілмесе, келесі деректер біріктірілген емге қатысты ұсынылуы тиіс:

1) Егер дәрілік препарат бекітілген дәрілік ем компоненті немесе дәрілік емнің көп компонентті режимі ретінде тағайындау үшін мақұлданса, бөлімде біріктірілген емді қолданудың қауіпсіздігі жөнінде маңызды деректер жинақтап қорытылуы тиіс.

2) егер дәрілік препарат біріктірілген дәрілік препарат болып табылса, осы бөлім әрбір жекелеген компонент бойынша қауіпсіздігі жөнінде маңызды ақпаратты жинап қорытады.

8.5.8. ҚМЕ "Интервенциялық емес зерттеулер деректері" бөлімі

Осы бөлімде есеп беру кезеңі ішінде қол жетімді болған қауіпсіздігі жөніндегі тиісті ақпарат немесе, тіркеу куәлігін ұстаушының ұйымдастыруымен жүргізілген интервенциялық клиникалық зерттеулер/ сынақтар нәтижелері бойынша алынған олардың пайда-қаупі арақатынасына баға беруге ықпалы жөнінде деректер (мысалы, обсервациялық зерттеулер, эпидемиологиялық зерттеулер, белсенді мониторинг бағдарламалары) жинап қорытылады. Бөлімге дәрілік препараттың пайдаланылуын бағалау бойынша жүргізілген зерттеу нәтижелерінен алынған қауіпсіздігі бейіні аспектілеріне қатысы бар деректер енгізіледі.

Тіркеу куәлігін ұстаушы есеп беру қосымшасына қауіпсіздігі бейінінің қауіп төндіретін аспектілерін анықтау, сипаттау және сандық баға беру, дәрілік препараттың қауіпсіздік бейінін айғақтау немесе есеп беру кезеңі ішінде жасалған немесе жасалып жатқан қауіпті барынша азайту шараларының тиімділігіне баға беру мақсатында тіркеу куәлігін ұстаушы ұйымдастырған барлық интервенциялық емес зерттеулердің/сынақтардың тізімі (мысалы, тіркеуден кейін қауіпсіздігіне жүргізілетін зерттеулер) енгізіледі.

Есеп беру кезеңі бойы орындалу сатылары жөніндегі есептер немесе дайындалған қорытынды есептер ҚМЕ қосымшасына енгізіледі.

8.5.9. ҚМЕ "Басқа клиникалық зерттеулер және басқа дереккөздерден алынған деректер" бөлімі

Бөлімде дәрілік препараттың пайда-қаупі арақатынасын бағалауға қатысты және басқа клиникалық зерттеулердің нәтижелері бойынша алынған немесе есеп беру кезеңі ішінде тіркеу куәлігін ұстаушыға қол жетімді болған басқа дереккөздерден алынған (мысалы, рандомизацияланған клиникалық зерттеулерді мета-талдау нәтижелері, дәрілік препаратты жасау бойынша серіктестердегі қауіпсіздік жөніндегі және өзге де деректер) ақпарат жинап қорытылуы тиіс.

8.5.10. ҚМЕ "Клиникаға дейінгі зерттеу деректері" бөлімі

Бөлімде есеп беру кезеңі ішінде атқарылған немесе аяқталған клиникаға дейінгі in vivo және in vitro зерттеулер (мысалы, канцерогенділігін, репродуктивтік уыттылығын немесе иммуноуыттылығын зерттеулер) нәтижесінде алынған қауіпсіздік бейініне қатысты маңызды деректерге қатысты талдап жиналған ақпарат ұсынылады. Алынған деректердің қауіпсіздік бейініне ықпал етуін бағалау ҚМЕ 16 бөлімінде ("Дабыл және қауіпті бағалау") және 18 бөлімінде ("Мақұлданған көрсетілімдері бойынша пайда-қауіп арақатынасына интеграцияланған талдау") берілуі тиіс.

8.5.11. ҚМЕ "Әдебиет" бөлімі

Бөлімге бұдан бұрынғы ғылыми әдебиетте сараптамалық бағалау жарияланған, немесе жарияланбаған монографиялардан алынған, дәрілік препаратқа қатысы бар және есеп беру кезеңінде тіркеу куәлігін ұстаушыға қол жетімді болған, қауіпсіздік жөніндегі жаңа және маңызды деректер енгізіледі.

ҚМЕ дайындау үшін әдебиеттік ізденіс жағымсыз реакциялар жөніндегі жекелеген мәлімдемелерді іздеу мақсатында жүзеге асырылған шаралған қарағанда ауқымдырақ, өйткені ол зерттеу субъектілері тобында қауіпсіздігі көзқарасы тұрғысынан аяқталуы бағаланған зерттеулерді де қамтиды.

Іздеуге енгізілетін, бірақ олар жағымсыз реакциялардың жекелеген жағдайлары бойынша деректер алу мақсатында жүзеге асырғанда әрдайым байқала бермейтін қауіпсіздік бейінінің ерекше аспектілері мыналарды қамтиды:

1) жағымсыз зардаптармен қатар жүрмейтін жүктілік соңы (үзілуін қоса);

2) педиатриялық популяцияда қолданылуы;

3) зардап шегушілердің ерекше жағдайларымен байланысты бағдарлама бойынша, тағайындауды дербес бағдарламалары бойынша қолдану;

4) тиімділігінің болмауы;

5) асимптоматикалық артық дозалану, сәйкес келмейтін және дұрыс емес қолдану;

6) жағымсыз зардаптармен қатар жүрмейтін медициналық қателер;

7) клиникаға дейінгі зерттеулердің маңызды нәтижелері.

Егер қолдануға жарамды болса, бөлімде осы топтың белсенді басқа заттары бойынша ақпарат қарастырылады.

8.5.12 ҚМЕ бөлімі "Басқа да мерзімдік есеп берулер"

ҚМЕ-нің бұл бөлімі уәкілетті ұйыммен уағдаластық бойынша тіркеу куәлігін ұстаушы дәрілік препаратқа біреуден көп ҚМЕ дайындаған белгілі бір жағдайларда ғана қолданылады: көптеген көрсетілімдері және/немесе шығарылу түрі бар дәрілік препараттың белгіленген біріктірілімі жағдайында. Жалпы, тіркеу куәлігін ұстаушы бір әсер етуші затқа бір ҚМЕ дайындайды (егер уәкілетті органдар өзгеруді қажет етпейтін жағдайларды қоспағанда); бір дәрілік препарат үшін бірнеше ҚМЕ дайындалған жағдайда, бұл бөлімде, басқа ҚМЕ-ден алынған қауіпсіздігі жөніндегі маңызды деректер, егер ол осы ҚМЕ-нің өзге бөлімдерінде ұсынылмаса, талдап қорытылуы тиіс.

Келісім-шарт уағдаластығы негізінде қолжетімді болған жағдайда. Тіркеу куәлігін ұстаушы басқа тараптың (мысалы, демеушілердің немесе өзге де серіктерстердің) есеп беру кезеңі ішінде ҚМЕ-де ұснылғандардан алынған қауіпсіздік жөніндегі маңызды деректерді талдап жинақталған түрде ұсынады.

8.5.13. ҚМЕ "Бақыланатын клиникалық зерттеулердегі емдік тиімділіктің жеткіліксіздігі" бөлімі

Клиникалық зерттеулер кезінде алынған деректер күрделі және өмірге қауіп төндіретін ауруларды емдеу және профилактика үшін емдік тиімділігінің жеткіліксіздігін, немесе қолданылған емге емдік тиімділігінің жеткіліксіздігін айғақтауы мүмкін, бұл деректер мақсаттық популяция үшін елеулі қаупін айғақтауы мүмкін және ҚМЕ-ні осы бөлімінде талдануы және жинақтап қорытылуы тиіс.

Егер бұл пайда-қаупіне баға беруге қолдануға келсе, өмірге қауіп төндіретін патологияны емдеу үшін арналмаған дәрілік препараттардың емдік тиімділігінің жеткіліксіздігін көрсететін клиникалық зерттеу деректеріне де осы бөлімде талдау жасалуы тиіс.

8.5.14. ҚМЕ "ҚМЕ дайындауды аяқтағаннан кейін алынған маңызды ақпарат" бөлімі

Бөлімде деректерді жинау аяқталғаннан күннен кейін, бірақ ҚМЕ дайындау кезеңінде алынған қауіпсіздік және тиімділік жөніндегі әлеуетті маңызды деректер талдап қорытылады. Мысалға клиникалық маңызды жаңа жарияланымдар деректері, кейіннен бақылаудың маңызды деректері, клиникалық тұрғыдан маңызды токсикологиялық деректер, сондай-ақ тіркеу куәлігін ұстаушының, деректерді бағалау комитеттерінің, уәкілетті органдардың қауіпсіздік бейіні аспектілерімен байланысты алдын ала қабылдаған барлық әрекеттері қамтылады. Жағымсыз реакциялар жөніндегі жаңа жекелей мәлімдемелер бөлімге, олар маңызды көрсеткіш жағдайлары (мысалы, маңызды жағымсыз құбылыстың алғашқы даму жағдайы) немесе қауіпсіздік бойынша маңызды дабыл болып табылатын жағдайлардан басқасында, енгізілмеуі тиіс.

Бөлімнің деректері қауіпке және жаңа ақпаратқа баға берген кезде ескерілуі тиіс.

8.5.15. ҚМЕ "Дабылдарға шолу жасау: жаңа, қаралатын және аяқталған" бөлімі

Осы бөлімнің мақсаты есеп беру кезеңі ішінде байқалған дабылдарға, бағалау сатысындағы дабылдарға және бұрынғы бағалауға жасалған толық шолуды ұсыну.

Тіркеу куәлігінің ұстаушысы дабылдарды анықтау үшін пайдаланылатын әдісті, сондай-ақ дабылдарды анықтауға арналған дереккөздердің қысқаша сипаттамасын ұсынады.

Байқалған жаңа дабылдарға есеп беру кезеңінде анықталған дабылдар жатады. Қаралатын дабылдарға деректерді жинауды аяқтаған күнге баға беру сатысында болған дабылдар жатады. Аяқталған дабылдарға есеп беру кезеңінде аяқталған дабылдар жатады. Есеп беру кезеңі ішінде бір мезгілде жаңа да және аяқталған да дабылдар аяқталған дабылдар бөліміне жатады.

Бөлімге есеп беру кезеңінде қарастырылған және аяқталған дабылдар бойынша, кестелік формада берілген деректер енгізіледі. Кесте есепке қосымшалар түрінде қоса беріледі. Тіркеу куәлігін ұстаушының қарауына бұл ақпарат, бұрын аяқталған дабылдарды қоса, дабылдардың кумулятивті деректері енгізілуі мүмкін, мұндайда дабылдар бойынша талдап қорытылған күн көрсетіледі.

Дабылдарға толық баға беру ҚМЕ-нің "Дабылдарға баға беру" және "Қауіптерге және жаңа ақпаратқа баға беру" бөліміне енгізіледі.

8.5.16. ҚМЕ "Дабылдарға және қауіпке баға беру" бөлімі

8.5.16.1. ҚМЕ "Қауіпсіздігі жөніндегі мәселелер бойынша қорытынды ақпарат" бөлімшесі

Қосалқы бөлімнің мақсаты қауіпсіздік жөніндегі мәселелерді көрсететін қауіпсіздік бейінінің маңызды аспектілері бойынша негізгі талдап қорытылған ақпаратты қауіпсізді жөнінде әрбір мәселе бойынша, осы аспект бойынша қандай жаңа ақпарат және бағалау жасалғанын көрсетіп ұсыну болып табылады. Қауіп аспектілерінің әрқайсысының маңыздылығын анықтағанда келесі факторларды қарастырған жөн:

1) емделушілердің жекелей жағдайына ықпалын қоса, медициналық көзқарасы тарапынан қауіптің ауырлығы;

2) жиілігі, болжануы, жол берілмеуі және қайтымдылығы;

3) қоғамдық денсаулыққа потенциальді ықпалы (популяциядағы жиілік; әсеріне іліккен популяция ауқымы); және

4) қоғамның денсаулығына ықпал етуі мүмкін жағдайларда көпшіліктің қауіпті (мысалы, вакцинация бағдарламасынан бас тарту).

Қорытынды ақпарат ҚМЕ есеп беру кезеңінің басынан бастап дәрілік препарат жөнінде қолда бар мәліметтерді ұсынуы және мыналарды көрсетуі тиіс:

маңызды сәйкестендірілген қауіптер;

маңызды әлеуетті қауіптер;

жоқ маңызды ақпарат.

Қауіпсіздігі бойынша спецификациясы бар дәрілік препараттар үшін бұл бөлімшеге қосылған ақпарат ҚМЕ есептік кезеңінің басталар сәтінің қауіпсіздігі бойынша берілген ағымдағы спецификация нұсқасында біріктірілген ақпаратқа сәйкес келуі тиіс.

Қауіпсіздігі бойынша спецификациясы жоқ дәрілік препараттар үшін бұл бөлімше дәрілік препараттарды қолдануға байланысты тіркеуге дейінгі және тіркеуден кейінгі кезеңнің деректері негізінде маңызды сәйкестендірілген, потенциалды қаупі және маңызды ақпараттың болмауы бойынша ақпарат көрсетеді. Мысалдарға төмендегі ақпараттар жатады:

1) маңызды жағымсыз реакциялар;

2) басқа дәрілік препараттармен өзара әрекеттесулері;

3) жағымсыз реакциялар дамуымен қатар жүрмейтін жағдайларда анықталған медициналық қателер немесе мүлт кетулер;

4) азық-түлік өнімдері немесе басқа заттармен өзара әрекеттесулері;

5) кәсіби қызмет орындағандағы әрекеттесулер нәтижелері;

6) кластық фармакологиялық әсерлер.

Маңызды ақпараттың болмауы бойынша біріктірілім мақсатты популяция үшін қауіпсіздік профилінің белгілі аспектілері бойынша өзінде бар білімнің кемістігінің қатер шегін бағалауы тиіс.

8.5.16.2. ҚМЕ "Дабылды бағалау" бөлімшесі

Бөлімшелерде келтірілген ақпарат есептік кезеңде аяқталған сигналдардың қауіпсіздігі бойынша бағалау нәтижелерін жинақтауы тиіс; екі негізгі санаты болады:

1. Бағалау нәтижелері бойынша емдік әсері жоқтығын қоса, потенциалды немесе сәйкестендірілетін қауіп категориясына жатқызылуы мүмкін сигналдар. Аяқталған дабыл деректері 16.3 ҚМЕ бөлімінде талқыланады ("Қауіпті және жаңа ақпаратты бағалау").

2. Дабылдарды бағалау нәтижелері бойынша ресім жүргізілу сәтінде қолда бар ақпараттың ғылыми негізінде жалған сигналдар ретінде қабылданбаған. Дабылдар берілген категорияда оның сигнал категориясынан ауытқуын негіздеу мақсатында әрбір сигналдың сипаттамасы берілуі тиіс. Берілген сипаттамалар ҚМЕ негізгі мәтініне немесе есептің қосымшасына енгізілуі мүмкін.

Есептік кезеңіндегі бағалау рәсімі аяқталған дабылдар үшін дабылдарды бағалау бойынша деректердің жіктеу және көлем аралық сәйкестігін және қоғам денсаулығы үшін қауіпсіздік бейінінің бұл аспектілерінің мәнділігін, сондай-ақ дәлелдеу базасының жеткіліктілігінің дәрежесін бақылау ұсынылады.

Бұл ақпаратқа төмендегі аспектілер қосылуы тиіс:

1) дабыл пайда болуының дереккөзі немесе қозғау салатын сәт;

2) бағалауға қатысы бар негіздеу;

3) деректер көзін, іздеу критерийін, немесе аналитикалық тәсілдерді қоса бағалау әдісі;

4) нәтижелер: дабылды бағалауда қарастырылатын деректердің аумалы талдамасы бойынша жиынтықталған ақпарат;

5) талқылау;

6) ұсынылатын әрекеттерді қоса, қорытынды.

8.5.16.3. ҚМЕ "Қауіпті және жаңа ақпаратты бағалау" бөлімшесі

Тіркеу куәлігінің ұстаушысы жаңа және бұрын анықталған қауіптерге (маңызды немесе басқаша) қатысты есептік кезең үшін жаңа ақпараттың қатер шегіндегі бағасын көрсетеді.

ҚМЕ аталған бөлімшесі құрамында есептік кезең үшін анықталған барлық қауіптің сипаттамасы және бағасы бар, сондай-ақ бұрын анықталған қауіптерге жаңа деректерге әсерін бағалау. Бөлімге ҚМЕ басқа бөлімдеріне қосылған жиынтықтайтын немесе қайталанатын ақпарат қосылмайды, бірақ интерпретация беріледі және қауіп бейінінің сипатына қолданылатын жаңа ақпараттың бағасы.

Жаңа ақпарат төмендегі бөлімдер бойынша беріледі:

1. жаңа әлеуетті қауіптер;

2. жаңа сәйкестендірілген қауіптер;

3. бұрын анықталған қауіптерге қатысты (әлеуетті және сәйкестендірілген);

4. маңызды, жоқ операцияға қатысты жаңарту.

Маңызды қауіптердің қысқаша сипаттамасы беріледі. "Маңызды" қауіптерге жатпайтын және есептік кезең үшін жаңа ақпарат алынған оларға қатысы бар қауіптер үшін жіктеу деңгейі осы қауіп бойынша және оның әсерінің қоғам денсаулығына мәні қолда бар дәлелді базаға сәйкес келеді.

Дәрілік препараттың популяцияға әсері бойынша барлық жаңа ақпараттар болмаса бұрын ақпараттың болмауы бойынша деректер қатер шегінде бағаланады. Күдік тудыратын қауіпсіздік бейінінің аспектілерінің және қауіпсіздік бейінінің түсініксіз аспектілерінің қандайы түсініксіз қалғаны көрсетіледі.

8.5.16.4. ҚМЕ "Қауіптер сипаттамасы" бөлімшесі

Бөлімшеде жинақталатын (оның ішінде есептік кезеңмен шектелмейтін) деректер негізінде маңызды сәйкестендірілген қауіптің және маңызды потенциалды қауіптің сипаттамасы беріледі және ақпараттың болмауы сипатталады.

Дереккөздер бастауын назарда ұстай отырып, қолдануға болатын жағдайларда қауіп бойынша ақпараттарда мыналар болуы тиіс:

1) жиілігі;

2) анықталған жағдайлар саны (нумератор); деректер көзін ескере отырып, бағалау дәлдігі;

3) тағайындау көлемі (деноминатор), емделуші саны, емделуші-ай (-жас) және с.с. ретінде берілген; баға беру дәлдігі;

4) салыстырмалы қаупін және баға беру дәлдігін бағалау;

5) абсолюттік қаупін бағалау және бағалау дәлдігін бағалау;

6) емделушіге әсері (симптомдарына, өмір сапасына әсері);

7) қоғамдық денсаулыққа әсері;

8) қауіп факторы (мысалы, қауіптің жеке факторы (жасы, жүктілік/лактация, бауыр /бүйрек функциясының бұзылуы, елеулі қатар жүретін патология, аурудың ауырлық дәрежесі, генетикалық полиморфизм, нәсілдік және/немесе этникалық тегі қарастырылады), доза);

9) ем ұзақтығы, қауіп кезеңі;

10) қайтымдылығы (алдын алу мүмкіндігі бағаланады, индикаторлық симптомдар немесе зертханалық параметрлер бойынша жай-күйін мониторингтеу мүмкіндігі);

11) қайтымдылығы;

12) потенциалды механизмі;

13) айғақтық және белгісіздік деңгейі, олар болған жағдайда қарама қарсы фактілердің талдауы.

Бірнеше көрсетілімі, шығару түрі немесе енгізу тәсілі бар дәрілік препараттар үшін ҚМЕ дайындауда сәйкестендірілген және потенциалды қаупі бойынша елеулі айырмашылығы болған жағдайда көрсетілімі, шығару түрі немесе енгізу тәсілі бойынша қаупінің деректерін бөлек-бөлек беру негізді болуы мүмкін.

Төмендегі бөлімдер берілуі мүмкін:

1) әсер етуші затқа тән қауіптер;

2) шығарудың немесе енгізу түрінің белгілі бір түрлеріне тән қауіп (кәсіби қызметін орындаудағы әсерін қоса);

3) белгілі бір популяцияға тән қауіптер;

4) дәрігер тағайындауынсыз қолдануға байланысты қауіп (рецепт арқылы және рецептісіз босатылатын түрлерде берілетін әсер етуші заттар үшін);

5) болмайтын ақпараттарға байланысты қауіпсіздік мәселелер.

8.5.16.5. ҚМЕ "Қауіпті ең төмен азайту шарасының тиімділігі" бөлімшесі (егер қолдануға болса)

Қауіпті ең төмен азайту шараларына дәрілік препараттың әсеріне байланысты жағымсыз реакцияларды болдырмау үшін болмаса олар туындағанда ауырлық дәрежесін төмендетуге бағытталған әрекеттер жатады.

Қауіпті ең төмен азайту бойынша қызметтің мақсаты жағымсыз дәрілік реакциялардың даму ықтималдығының немесе ауырлық дәрежесі төмендеуі болып табылады. Қауіпті ең төмен азайту шараларына қауіпті ең төмен азайтудың дағдылы шаралары жатады (мысалы медицинада қолданылуы бойынша нұсқаулықтағы өзгеріс) немесе қауіпті ең төмен азайтудың қосымша шаралары (мысалы, денсаулық сақтау жүйесінің мамандарын тікелей ақпараттандыру/білім беру материалдары).

Бөлімшеде қауіпті ең төмен азайту шараларының тиімділігін бағалау нәтижелері көрсетілуі тиіс. Жиынтықталған түрде маңызды сәйкестендірілген қауіп бойынша қауіпті ең төмен азайту шараларының тиімділігі және/немесе нақты шектелуіне тиісті ақпарат беріледі, ол есептілік кезең үшін алынған. Есептілік кезең үшін бағалау нәтижесі есепке қосымшада беріледі.

8.5.17. ҚМЕ "Пайдасын бағалау" бөлімі

8.5.17.1 ҚМЕ "Клиникалық сынақтар және медициналық практикада қолдану барысында тиімділігі бойынша маңызды базистік ақпарат" бөлімшесі

Бөлімшеде дәрілік препараттың клиникалық зерттеулер барысында және тиімділігі есептік кезеңнің басынан медициналық практикада қолдану кезінде көріністелген тиімділігі бойынша негізгі ақпарат жинақталып беріледі. Осы ақпараттың қолдануға мақұлданған көрсетілімдерге қатысты болуы тиіс.

Бірнеше көрсетілімдері, мақсатты популяцияларсы және (немесе) енгізу тәсілдері бар дәрілік препараттар үшін пайдасы әрбір фактор бойынша бөлек сипатталады.

Есепті кезең бойына қауіпсіздік немесе тиімділік бейінінде елеулі өзгерістер анықталған дәрілік препараттар үшін, бұл бөлімше ҚМЕ 17.3 бөлімшесінде ("Пайда сипаттамасы") көріністелген дәрілік препарат пайдасының жаңартылған сипаттамасын негіздеу бойынша жеткілікті ақпарат қамтылады.

Бөлімде берілген, ақпараттың мазмұны және бөліп көрсетілуінің дәрежесі төмендегі аспектілер қолданылатын жағдайларды қоса, әртүрлі дәрілік препараттар бойынша ауытқиды:

1) эпидемиология және аурудың шығу тегі;

2) пайдасының сипаттамасы (мысалы, диагностикалық, профилактикалық, симптоматикалық, ауру-модификациялайтын);

3) пайдасын растайтын маңызды ақырғы нүктелер (мысалы, өлімге, симптоматикасына, аяқталуына әсері) ;

4) клиникалық зерттеулер және медициналық практикада тиімділігінің дәлелін салыстыру препаратымен салыстыру (мысалы, салыстырмалы белсенді бақылауы, мета-талдауы, обсервациялық зерттеулері бар клиникалық зерттеулер); және

5) үрдістер және/немесе маңызды популяциялық қосалқы топтар бойынша пайдасының дәлелі (мысалы, жасына, жынысына, этникалық тегіне, ауру ауырлығы дәрежесі бойынша, генетикалық полиморфизмге), егер бұның пайда-қауіп арақатынасын бағалауға қатысы болған жағдайда.

8.5.17.2 ҚМЕ "Клиникалық зерттеулер және медициналық практикада қолдану барысында тиімділігі бойынша жаңа анықталған ақпарат" бөлімшесі

Кейбір дәрілік препараттардың есептік кезеңі үшін клиникалық зерттеулер және медициналық практиканың тиімділігі бойынша жаңа ақпарат алынуы мүмкін, ол бөлімшеде берілуі тиіс. Қолданудың мақұлданбаған көрсетіліміне қатысты дәлелді база бойынша жеке ақпараттар бөлімге қосылмайды, бұның пайда-қауіп арақатынасын бағалауға қатысы бар жағдайларды қоспағанда.

Бөлімшеде вакциналарға, антиинфекциялық және басқа да препараттарға ерекше назар аударылады, олар үшін емдік ортаның өзгерісі уақытқа қарай пайда/қауіп арақатынасына әсер етуі мүмкін.

Бұл бөлімде берілген ақпараттың мазмұны және бөлек-бөлек қараудың дәрежесі дәрілік препаратқа қарай ауытқуы мүмкін; есептік кезеңде жаңа ақпарат болмаған жағдайда 17.1 бөліміне сілтеме жасалуы мүмкін ("Клиникалық зерттеулер және медициналық практикадағы тиімділігі бойынша маңызды базистік ақпарат ").

8.5.17.3 ҚМЕ "Пайда сипаттамасы" бөлімшесі

Бөлімшеде базистік және емдік пайдасы бойынша базистік және жаңа деректердің біріктірілген ақпараты беріледі, олар мақұлданған көрсетілімі бойынша есептік кезеңде белгілі болды.

Пайда бейіні бойынша жаңа деректердің болмауы және қауіпсіздік бейінінің елеулі өзгерістері болмауы жағдайында, берілген бөлімше құрамында 17.1 бөлімшесіне ("Клиникалық зерттеулердегі маңызды базистік тиімділік және медициналық практикадағы тиімділігі туралы ақпарат") сілтеме болады.

Егер есептілік кезеңінде емдік пайдасы бойынша жаңа ақпарат алынған жағдайда және қауіпсіздік бейінінде елеулі өзгерістер болмаса, бөлімде базистік және жаңа ақпарат бойынша біріктірілген деректер қысқаша келтіріледі.

Қауіпсіздік профилінің елеулі өзгерістері бар болған жағдайда, болмаса басында көрсетілгенмен салыстырғанда емдік пайдасының деңгейі елеулі аздығын болжайтын жаңа деректер алу бөлімде клиникалық зерттеулер барысында қауіпсіздігі және тиімділігі бойынша дәлелді базасының қысқаша, бірақ қатер шегіндегі бағасы келтірілуі тиіс және медициналық практикада төмендегі аспектілері бойынша деректер келтірілген:

1) емдік пайдасы бойынша деректердің дәлелді деңгейінің қысқаша сипаттамасы тиімділігінің салыстырмалы аспектісі, әсердің айқындық дәрежесі, статистикалық өңдеудің дұрыстығы, методологияның әлсіз және күшті аспектілері, әртүрлі зерттеулер/сынақтардағы деректер сәйкестігі қарастырылады;

2) егер ондайлар пайдаланылса, суррогаттық ақырғы нүктелерге күмән туғызған жаңа ақпарат;

3) емдік әсерінің айқындығының клиникалық мәні;

4) мақсатты қосалқы топтар арасындағы емдік әсердің жинақталымы (мысалы, қандай да бір популяциялық қосалқы топ бойынша емдік әсерінің жеткіліксіздігі туралы ақпарат);

5) доза сипатының талапқа сәйкестігі – емдік жауап;

6) әсерінің ұзақтығы;

7) салыстырмалы тиімділігі; және

8) дәрілік препаратты медициналық практикада қолданатын популяциямен жалпы қорытылған клиникалық зерттеулерде алынған тиімділігі бойынша деректердегі дәрежесінің анықтамасы.

8.5.18. ҚМЕ "Мақұлданған көрсетілім бойынша пайда/қауіп арақатынасының интеграцияланған талдауы" бөлімшесі

Бөлімде тіркеу куәлігінің ұстаушысы дәрілік препараттың оны клиникалық практикада қолдану кезіндегі пайдасы мен қаупінің жалпылама бағасын көрсетуі тиіс. Алдыңғы бөлімдер бойынша қауіп және пайда тұрғысынан сыни талдау және біріккен ақпарат 16.3 ("Қауіп және жаңа ақпараттар бағасы") және 17.3 (" Пайда сипаттамасы") бөлімдеріндегі ақпараттан көшірмесіз беріледі.

8.5.18.1. ҚМЕ бөлімшесі "Пайда-қауіп арақатынасының мәні – дәрілік препаратқа медициналық талап және маңызды баламалары"

Мақұлданған көрсетілім және баламасында жиынтықтау бойынша дәрілік препаратқа медициналық талаптың қысқаша сипаттамасы бөлімшесінде беріледі (дәрі-дәрмектік, хирургиялық немесе басқаша; емнің болмауын қоса).

8.5.18.2. ҚМЕ "Пайда-қауіп арақатынасының талдау рәсімін бағалау" бөлімшесі

Пайда-қауіп арақатынасы көрсетілімдерге және мақсатты популяцияға қарай әртүрлі мәнде болады. Тиісінше, бірнеше көрсетілім бойынша тіркелген дәрілік препараттар үшін пайда-қауіп арақатынасы әрбір көрсетілім бойынша жеке бағалануы тиіс. Бір көрсетілім аясындағы қосалқы топтар арасында пайда-қауіп арақатынасының елеулі айырмашылығы болған жағдайда және егер ол мүмкін болса, популяциялық қосалқы топ үшін жеке-дара берілуі тиіс.

1) Пайда және қауіп арақатынасындағы негізгі мәселелер:

1.1. Пайда және қауіп бойынша алдыңғы бөлімдерінде берілген шешуші ақпарат олардың арақатынасын бағалау мақсатында біріктірілуі тиіс.

1.2. Дәрілік препаратты қолданудың мәнмәтінінде бағаланады: емдеп жазу, профилактика, диагностика; аурудың ауырлық дәрежесі және күрделілігі; мақсатты популяция (салыстырмалы дені сау, созылмалы аурулар).

1.3. Пайдасына қатысты оның сипаты, клиникалық мәні, әсер ұзақтығы, біріктірілуі, жалпы қорытылуы, баламалы емге жауап бермейтін емделушілердегі тиімділігінің дәлелі, әсер айқындылығы, пайдасының жекеше элементтері бағаланады.

1.4. Қаупіне қатысты клиникалық мәні (мысалы, уыттылық сипаты, күрделілігі, жиілігі, жорамалдануы, тойтарылуы, қайтымдылығы, емделушіге ықпалы), сондай-ақ мақұлданбаған көрсетілімдер, жаңа көрсетілімдер бойынша қолдануға, дұрыс қолданбауға байланысты қауіп аспектілері бағаланады.

1.5. Пайда және қауіп арақатынасының бағасын тұжырымдағанда әлсіз және күшті тараптары, сондай-ақ оларды бағалауға әсерінің сипаттамасымен дәлелдеу базасының белгісіздігі қарастырылады. Орындалған бағаның шектелу сипаттамасы келтіріледі.

2) Пайда-қауіп арақатынасын бағалауға пайдаланылатын әдістемесінің сипаттамасы мен дәйектемесі беріледі:

2.1. пайда-қауіп арақатынасын бағалау бойынша жасалған қорытындыны растайтын болжамдар, қарастыру, салыстыру;

2.2. берілген түрінде және оларды салыстырғанда пайда және қауіпті көріністеу мүмкіндігіне қатысты түсіндірмелер;

2.3. егер арақатынасының сандық бағалануы берілсе, бағалау әдісінің жалпылама сипаттамасы қамтылады ;

2.4. экономикалық бағасы (мысалы, құны - тиімділігі) пайда-қауіп арақатынасын бағалағанда қарастырылмауы тиіс.

8.5.19. ҚМЕ "Қорытынды және әрекет" бөлімі

ҚМӘ қорытынды бөлімі құрамында әрбір мақұлданған көрсетілім бойынша пайда-қауіп арақатынасының жалпы бағасына, сондай-ақ қосалқы топтағы емделушілерге қолдануға мүмкін болғанда есептік мерзімде анықталған барлық жаңа ақпараттың әсері туралы қорытынды бар.

Қауіпсіздік және пайда-қауіп арақатынасының талдауы бойынша жинақталатын деректер бағасын негізге ала отырып тіркеу куәлігінің ұстаушысы дәрілік препарат туралы ақпаратқа өзгеріс енгізу қажеттігін бағалайды және тиісті өзгерістердің контекстін ұсынады.

Қорытындыға оларды кейін тиісті уәкілетті органдармен талқылау мақсатында оңтайлау және пайда-қауіп арақатынасын одан әрі бағалау бойынша алдын ала ұсыныс кіреді. Бұл ұсыныста қаупін өте аз ету шаралары бар.

Фармакологиялық қадағалау бойынша жоспары бар дәрілік препараттар үшін және қаупін өте аз ету үшін ұсыныс фармакологиялық қадағалау бойынша жоспарға және қаупін өте аз ету жоспарына қосылады.

8.5.20. ҚМЕ "ҚМЕ қосымша" бөлімі

ҚМЕ мына қосымшалары қамтылады:

1. Анықтамалық ақпарат;

2. Клиникалық зерттеулер/сынақтар барысында анықталған күрделі жағымсыз құбылыстар бойынша жинақталатын қорытындылайтын кестелік деректер;

3. Күрделі және күрделі емес жағымсыз реакциялардың тіркеуден кейінгі қолдану деректері бойынша жинақталған және аралықтық қорытындыланған кестелік деректері;

4. Дабылдар бойынша кестелік деректер;

5. Егер қолданылса, дабылдар бағасы;

6. Қауіпсіздік бойынша барлық тіркеуден кейінгі зерттеулердің тізбесі.

8.6. Тіркеу куәліктерінің ұстаушысы деңгейіндегі ҚМӘ сапа жүйесі

Тіркеу куәлігінің ұстаушысында үдерісте бақылау жасау және кейін оларды бағалауды қоса, дайындық, сапа бақылауы, шолу және ҚМӘ беру үшін қалыптасқан құрылым және үдеріс болуы керек. аталаған құрылымдар және үдерістер Тіркеу куәлігінің ұстаушысының сапа жүйесінің жазбаша рәсімдерінде сипатталады.

Фармакологиялық қадағалау үдерісінің ҚМӘ сапасына тікелей әсер етуі мүмкін бірқатар бағыттары болады (мысалы, өздігінен хабарланған немесе клиникалық зерттеулер аясынан алынған жағымсыз реакциялар туралы мәлімдеулерді өңдеу; әдебиеттерге шолу; анықтау, валидация және дабыл бағасы; фармакологиялық қадағалау және тіркеуден кейінгі зерттеу қызметі бойынша қосымша іс-шаралар; пайда және қауіп және басқаларын бағалауда деректерді біріктіру және өңдеу рәсімдері). Сапа жүйесі үдерістер, ақпараттандыру көздерінің және ҚМӘ қосу үшін барлық қатысы бар ақпараттарды жинау рәсімдері бойынша міндеттердің арасындағы өзара байланысты сипаттайды. ҚМӘ берілетін деректердің толықтығы мен дәлдігін қамтамасыз ету мақсатында үдерістердің сапасын бақылау бойынша құжатталған үдерістер әзірленеді және ендіреді. Пайда – қауіп арақатынасының интеграцияланған бағасының маңыздылығы ҚМӘ дайындауда әртүрлі департаменттер/бөлімдердің үлесін қамтамасыз ету қажеттігін анықтайды.

ҚМӘ құрамында уәкілетті органдар тарапынан қауіпсіздік бейіні аспектілері бойынша арнайы сұратулардың бағасы болады. Тіркеу куәлігінің ұстаушысында тиісті өңдеуді және уәкілетті органдар сұратуларына жауаптарды қамтамасыз етуші механизм бар.

Қолайсыз реакциялар/құбылыстарға қатысты берілетін деректердің дәлдігі мен толықтығын қамтамасыз ету мақсатында тіркеу куәлігінің ұстаушысының дерек базасына қатысты біріктіретін кесте деректерін көрсету деректердің верификациясы рәсіміне ұшырайды. Деректер базасында сұрату орналастыру үдерісінде пайдаланылатын деректерді шығаруға арналған және сапа бақылауының параметрлері тиісті түрде құжатталады

Тіркеу куәлігінің ұстаушысының тиісті сапа жүйесі тіркеу куәлігінің ұстаушысының төмендегідей заң талаптарын орындамау қаупін жоққа шығарады:

1) есепті бермеу: ҚМӘ толық бермеу, ҚМӘ берудің кестесін немесе мерзімін бұзу (уәкілетті органдармен алдын ала келісімсіз);

2) сұрау салынған ақпараттың негізсіз берілмей қалуы;

3) есептің сапасы төмен болуы (нашар құжаттама немесе жеткіліксіз ақпарат немесе баға қауіпсіздік бойынша жаңа ақпаратпен берілген, қауіпсіздік бойынша дабылдар, қауіп бағасы, пайда бағасы және пайда-қауіп арақатынасының интеграциялық талдауы, қате қолдану туралы нұсқау болмауы, стандартты терминология болмауы, жағдайлардың негізсіз жоққа шығарылуы, қауіп факторы бойынша ақпарат бермеу);

4) уәкілетті ұйымнан бұрын алынған сұратулар көрінісінсіз ҚМӘ беру.

Дайындық рәсімінен және ҚМӘ беруден барлық елеулі ауытқулар құжатталады және тиісті түзететін және ескерту шаралары қабылданады. Бұл құжаттама кез келген уақытта қол жетімді болады.

Үшінші тарапқа ҚМӘ дайындау міндеттеріні тапсырылған жағдайда тіркеу куәлігінің ұстаушысы үшінші тарапта тиісті заңнама талаптарына сәйкес тиісті сапа жүйесінің болуын қамтамасыз етеді.

8.7. ҚМӘ бойынша рәсімдерге қызметкерлерді оқыту

Фармакологиялық қадағалау бойынша уәкілетті тұлғаның жауапкершілігі тиісті біліктілікпен, тәжірибемен және фармакологиялық қадағалау бойынша қызметкерді оқыту, дайындау, шолу, сапа бақылауы, баға және ҚМӘ беру рәсімдеріне жұмылдырылған медициналық ақпаратты және сапа бақылауын бағалаумен қамтамасыз ету болып табылады. Қажет болғанда әртүрлі құрамдас үдерістерге, білім аспектілеріне және дағдыларға қажетті оқыту орындалады. Оқытудың бағытына заң аспектілері, басшылық, деректердің ғылыми бағасын, ҚМӘ дайындау аспектілері бойынша жазбаша рәсімдері кіруі тиіс.Оқыту үдерісін құжаттау ҚМӘ бойынша тиісті функцияларды орындауды бастағанға дейін оның өтуін растауы тиіс.

8.8. ҚМЕ ұсыну тәртібі

8.8.1. ҚМЕ ұсынудың стандартты тәртібі

Дәрілік препараттардың қауіпсіздігі бойынша мерзімдік есептерді ұсынудың мерзімділігі мен мерзімі Қазақстан Республикасының уәкілетті органы бекіткен тізбеге сәйкес анықталады.

Аталған тізбеге кірмеген, дәрілік препараттарға арналған халықаралық патенттелмеген атауы немесе топтамалық атау, ҚМӘ берілуінің мерзімділігі мынадайды құрайды:

1) бастапқы 2 жыл бойына халықаралық тіркеу күнінен бастап әрбір 6 айда;

2) соңғы 2 жыл бойына жыл сайын;

3) одан әрі қарай – әрбір 3 жыл сайын.

ҚМӘ тапсыру мерзімі деректер жинау аяқталған күннен бастап 90 күнтізбелік күннен аспайды.

8.8.2 ҚМЕ кезектен тыс берілуі

ҚМЕ Қазақстан Республикасының уәкілетті ұйымның жазбаша сұратуы алынған күннен бастап 60 күнтізбелік күнге дейінгі мерзімде шұғыл тапсырылады.

8.8.3. ҚМЕ тапсыру түрі

ҚМЕ төмендегі бөлімдердің орыс тіліне міндетті аудармасымен, орыс немесе ағылшын тілдеріне мәтіндік іздеу мүмкіндігі бар электронды түрде тапсырылады: негізгі мазмұнын қысқаша баяндауы, мақұлданған көрсетілім бойынша пайда-қауіп арақатынасының интеграцияланған талдауы және қорытындылау. Уәкілетті орган сұратуы бойынша тіркеу куәлігінің ұстаушысы ҚМЕ 30 күнтізбелік күн бойына ҚМӘ басқа бөлімдерінің орыс тіліне аудармасын беру керек.

8.9. ҚМЕ бағалау процесі.

Уәкілетті ұйым заңнама талаптарына сәйкестігін анықтау мақсатында қауіпсіздік бойынша мерзімдік есептерін, сондай-ақ дәрілік препараттың қауіпсіздік бейінінің болжамды өзгерістерін және осы өзгерістердің дәрілік препараттың пайда-қауіп арақатынасының бағасына әсерін бағалаудың орындалуын қамтамасыз етеді.

9. Дабылды басқару

9.1. Құрылымдары мен процестері

9.1.1.Дабылдар алудың көздері және оларды өңдеу

9.1.1.1. Дабылдар алу көздеріне дәрілік препараттарды қолдануда алынған барлық деректер, клиникаға дейінгі, клиникалық деректер, фармакологиялық бақылау әдісінің деректері және сапа бақылауының жүйесі қоса кіреді. Деректерге өздігінен мәлімделген жүйеден, белсенді мониторинг жүйесінен, интервенциялық емес зерттеулер, клиникалық зерттеулер жүргізу нәтижесінде және басқа да ақпарат көздерінен алынған мәліметтер қосылуы мүмкін.

9.1.1.2. Жағымсыз реакциялар туралы деректер базасына қосылған өздігінен болған мәлімдеулердің дабылдарын жағымсыз реакциялар туралы жеке хабарламалардан, ғылыми әдебиеттердің мақалаларынан, қауіпсіздік бойынша мерзімдік есептерден немесе нормативті–құқықтық рәсімдер аясындағы тіркеу куәлігі иесі берген басқа да ақпараттардан (мысалы, өзгерістер және толықтырулар, ұзарту, тіркеуден кейінгі зерттеулер бойынша міндеттер) немесе дәрілік препараттардың пайда-қауіп арақатынасының үнемі орындалатын мониторингінен табуға болады

9.1.1.3. Дабылдар клиникаға дейінгі, интервенциялық және интервенциялық емес зерттеулерді, жүйелі шолуларды, мета-талдауларды қоса, әртүрлі зерттеулердің/сынақтардың түрін жүргізуде анықталуы мүмкін анықталуы мүмкін. Белсенді мониторингтің әртүрлі түрлері дабылдарды анықтауға көмектесе алады, сондай-ақ жағымсыз реакциялардың белгілі бір типтерін мамандардың хабарлау үдерісін ынталандыруы мүмкін.

9.1.1.4. Ақпараттың басқа көздеріне Интернет, сандық құралдар (жалпыға қолжетімді веб-сайттар, әлеуметтік желілер, блогтар сияқты) немесе емделушілер мен тұтынушылар дәрілік препараттарға жағымсыз реакциялар дамуының тәжірибесі туралы хабарлай алатын басқа да жүйелер қосылады.

9.1.2. Дабылдарды өңдеу методологиясы

9.1.2.1. Дабылдарды анықтау емшара орындалатын дәрілік препарат түріне қарай ауытқуы мүмкін құрылымданған және танылған методологияны ұстануы тиіс.

9.1.2.2. Түскен дабылды растайтын дәлел негізін бағалау мақсатында клиникалық мәнін, әсерінің дәрежесінің өзара байланысы және реакциялар, себеп-сладрлы байланысы, биологиялық шындыққа жақындығы, эксперименталдік нәтижелер, сипаты бойынша болжамды ұқсас құбылыс деректерін ескеруі тиіс құрылымданған және танылған методологияны қолдану керек.

9.1.2.3. Дабылдарды басым етуде әртүрлі факторларды ескереді: анықталған өзара байланысының немесе дәрілік препараттың жаңалығы, өзара байланысының мәнділігіне қатысы бар факторларды, мәліметтерді құжаттауға қатысы бар, тиісінше күрделі реакциялар және факторлар.

9.1.3. Дабылдарды өңдеу үдерісі

9.1.3.1. Енгізу

9.1.3.1.1. Дабылдарды өңдеу үдерісіне дабылды анықтаудан ұсыныстар жасауға дейінгі барлық сатылар қосылады. Дабылдарды өңдеуді орындау қағидаларының тіркелген дәрілік препараттардың қауіпсіздігін бақылауға қатысатын барлық мүдделі тараптарға қатысы бар.

9.1.3.1.2. Дабылдарды өңдеу үдерісінің төмендегі сатылары бар:

1) Дабылдарды анықтау;

2) Дабылдар валидациясы;

3) Дабылдарды талдау және басым ету;

4) Дабылды бағалау;

5) Әрекет ету бойынша ұсыныстар;

6) Ақпарат алмасу.

9.1.3.1.3.Әдетте бұл сатылардың қисынды бірізділікті ұстануына қарамастан, дабылдарды анықтауда пайдаланылатын қолжетімді ақпарат көздерінің кең ауқымы дабылдарды өңдеу үшін икемділігін талап етуі мүмкін, мысалы:

1) Дабылдарды анықтау негізінен жағымсыз реакциялар туралы жеке мәлімдеулердің шолуына негізделсе , рәсімге анықталған дабылдың верификациясы және алдын ала басымдық берілуі қоса жатуы мүмкін;

2) Егер дабыл зерттеулердің біріккен нәтижелері бойынша анықталса, әдетте әрбір жеке хабарламаны бағалау мүмкін емес, және валидация нәтижесінде қосымша деректер жинау талап етілуі мүмкін;

3) Әрекет бойынша ұсыныстар (кейін қолданыстағы заңға сәйкес шешім қабылдау отырып) және ақпарат алмасу компонентті болып табылады, бұны үдерістің әрбір сатысында ескеру керек.

9.1.3.2. Дабылдарды анықтау

9.1.3.2.1. Дабылдарды анықтаудың барлық әдістеріне төмендегі талаптар қолданылады:

1) Пайдаланылатын әдіс деректер көлеміне сәйкес; мысалы, күрделі статистикалық әдістерді пайдалану үлкен емес деректер көлеміне жарамауы мүмкін;

2) Барлық тиісті дереккөздердің деректерін ескеру керек;

3) Деректер табу бойынша орындалатын қызметтің сапасына кепіл беретін жүйе берілу;

4) Жинақталатын деректердің шолу нәтижесі мезгілінде және тиісті түрде білікті тұлғамен бағаланады;

5) қоғам денсаулығына қауіп анықталғанда алдын ала шұғыл және тиімді әрекеттер жасалады;

6) дабылдарды анықтау үдерісі, әдісті негіздеуді, дабылдарды анықтау бойынша әрекеттің орындалуының мерзімділігін қоса, тиісті түрде құжатталады.

9.1.3.2.2. Қауіпсіздік бойынша дабылдарды, жағымсыз реакциялар туралы жеке мәлімдеулердің деректер базасына шолу негізінде, деректердің үлкен базасына статистикалық талдау немесе біріктірілген тәсіл негізінде, осы екі әдістің үйлесіміне негізделіп, анықтауды жүзеге асыруға болады.

9.1.3.2.1. Қауіпсіздік туралы жеке есептердің шолуы

Жағымсыз реакциялар туралы жеке хабарламалар мәлімдеудің өздігінен болатын жүйесінен, мониторингтің белсенді түрінен, клиникалық зерттеулерден немесе медициналық әдебиеттерде жарияланымдардан алынады. Тіпті күрделі немесе ауыр жағымсыз реакциялар туралы (мысалы, анафилактикалық шок туралы бір мәлімдеме) бір мәлімдеме бұл хабарға назар аудару үшін және одан әрі қарай алдын ала әрекет ету үшін жеткілікті болуы мүмкін. Бағалауға жататын ақпаратқа мәліметтердің мөлшерін қоса (қайталанатын мәлімдеулерді және тиісті түрде рәсімделген хабарламаларды алып тастағаннан кейін), емделушінің демографиялық деректерін (мысалы,жасы және жынысы), күдікті дәрілік препарат (мысалы, енгізілген доза) және жағымсыз реакциялар (мысалы, белгілері және симптомдары), уақытша өзара байланысы, дәрілік препаратты қабылдауды жалғастыруға немесе қабылдауды тоқтатуға байланысты клиникалық аяқталуы, жағымсыз құбылыстары дамуының потенциалды баламалы себептері болуы, себеп-салдарлы байланысының хабарын жіберушінің бағасы және биологиялық және фармакологиялық байланыстың нақтылығы қоса жатады.

9.1.3.2.2. Деректердің үлкен базаларындағы статистикалық талдаулар

Есеп мөлшерінің пропорционалды еместігінен дабылдарды автоматты түрде анықтаудың әртүрлі статистикалық әдістері бар, яғни деректер базасындағы басқа әсер етуші заттармен/дәрілік препараттармен салыстырғанда тиісті әсер етуші заттарға/дәрілік препараттарға олжамды күдік болған жағымсыз реакциялар туралы хабарлаулардың жоғарырақ деңгейі бар. Статистикалық әдістерді пайдалану барлық жағдайлар үшін жарамды бола бермейді. Статистикалық әдістерді пайдалануда және дабылдарды сәйкестендіруде критерий таңдауда деректер көлемін, қолжетімді ақпараттың толықтығын және жағымсыз реакциялардың күрделілігін ескеру керек.

Деректер базасының статистикалық талдауын орындаудың мерзімділігі және статистикалық есептің таралуы әсер етуші заттардың/дәрілік препараттардың сипаттамасына, қолдануға көрсетіліміне және потенциалды немесе идентификациялы қауіптерге байланысты.

9.1.3.2.3. Статистикалық әдістердің және қауіпсіздік туралы жеке есептердің шолуының біріктірілімі

Статистикалық есептер алдын ала анықталған жиіліктің, ауырлық дәрежесінің, клиникалық мәнінің, жаңалықтар мен статистикалық өзара байланысының критерийлеріне сәйкес болжамды жағымсыз реакцияларды анықтау үшін арналуы мүмкін. Бұндай фильтрациялаушы әдістер рәсімнің бірінші сатысында қарастырылатын жағымсыз реакциялар туралы маңыздырақ жеке мәлімдеулерді іріктеуді оңайлатуы мүмкін.

Бұндай фильтрациялаушы үдерісте пайдаланылатын шектік мән (мысалы, үштен кем емес мәлімдеулер) болжамды жағымсыз реакциялардың және дабылдың клиникалық мәніне, қоғам денсаулығына әсеріне және дәрілік препараттарды пайдаланудың таралу дәрежесіне қарай ауытқуы мүмкін.

Дабылды анықтау үдерісінде автоматты скрининг пайдаланғанда жағымсыз реакциялар туралы тиісінше жеке мәлімдеулерді одан әрі қарай жеке зерттеу керек.

Пайдаланылатын статистикалық әдіске байланыссыз, дабылды анықтау рәсіміне клиникалық баға беру қосылуы тиіс. Статистикалық әдіс дабылды анықтау үдерісі мен дабыл валидациясында қосымша әдіс болып табылады.

9.1.3.3. Дабыл валидациясы

9.1.3.3.1. Дабылды анықталған жағдайда одан әрі верификация мақсатында деректерді бағалау және қолжетімді ақпараттың ішінде жаңа потенциалды себеп-салдарлы байланысын анықтаудың жеткілікті дәлелі немесе бұрын анықталған өзара байланысының жаңа аспектілері бары фактісін растау орындалады. Валидация нәтижесі дабылдың одан әрі бағалануы қажеттігін анықтайды.

Дабылдың валидация рәсімін орындауда, оның қай көзден алынғанына байланыссыз, мыналарды ескеру керек:

1) Клиникалық мәні, мысалы:

1.1. құбылыс себебіне қатысты дәлел деңгейі (мысалы, әсерінің, уақытша өзара байланысының, жағымсыз реакциялар дамуының шындыққа жанасуының/механизмінің ықтималдығы, дәрілік препараттарды тоқтату және қайта тағайындаудың нәтижесі, альтернативті түсіндірулер /факторларының басқа себептерін ескере отырып, мәлімдеулер саны);

1.2.жағымсыз реакциялардың және оның аяқталуының күрделілігі;

1.3.реакциялар жаңалығы (мысалы, жаңа және күрделі жағымсыз реакциялар);

1.4.клиникалық мәнмәтін (мысалы, басқа реакцияларды қоса, клиникалық синдромға күдік болуы);

1.5.емделушілердің ерекше тобындағы болжамды дәрілік өзара әрекеттесулері және реакциялары.

2) Алдындағы ақпараттар:

2.1. ақпарат дәрілік препараттың қысқаша сипаттамасына немесе қосымша парақка қосылып қойылған;

2.2. ҚМӘ немесе қауіпті басқару жоспарында (ҚБЖ) дабыл уәкілетті органдармен бағаланып қойылған, немесе ғылыми эксперттік комитет деңгейінде талқыланған, болмаса реттегіш рәсімге арналған негіздеме болып табылады.

Әдетте, валидацияға жоғарыда аталғандарға қатысы жоқ дабылдар жатады. Алайда осыған дейін белгілі болған дабылдар бойынша медицинада қолданылуы бойынша нұсқаулыққа қосылған немесе уәкілетті органдармен бұрын қарастырылған деректермен/ сипаттамасымен салыстырғанда даму жиілігі, персистирлеу ұзақтығының, ауырлық дәрежесі немесе аяқталуы бойынша айырмашылығы анықталуына күдік болған жағдайында валидация жүргізу талап етілуі мүмкін (мысалы, өзара байланысы анықталған өліммен аяқталу жағдайы).

3) Белгілі бір жағымсыз реакциялардың үлкен көлемді деректері бар басқа да тиісті ақпарат көздері болуы :

3.1. осыған ұқсас мәлімдеулер туралы әдебиет деректері;

3.2. эксперименталдық нәтижелер немесе биологиялық механизмдер;

3.3. деректердің ірілеу базасына шолу (уәкілетті органдардың деректерінің бірлескен базасы).

9.1.3.3.3. Егер құжатқа қатысты барлық верификация үдерісі болжамды жаңа себеп-салдарлы байланыс немесе белгілі өзара байланыстың жаңа аспектілері туралы айғақтап тұрса, және тиісінше одан әрмен қарайғы бағалауға негіздеме болып табылса, дабыл валидацияланған статусқа ие болады.

9.1.3.3.4. Дабылға арналған валидация үдерісінде болжамды жаңа себеп-салдарлы байланыс немесе белгілі өзара байланыстың жаңа аспектілері расталмаса, мысалы, жағымсыз реакциялардың тиісті жағдайы бойынша құжаттар саны жеткіліксіз болған жағдайда, одан әрмен қарайғы талдау жүргізу талап етілуі мүмкін. Бұндай жағдайларда тіркеуден кейінгі байқау кезеңінен бұрын алынған жағдайлар бойынша кейінгі байқаулар нәтижесі немесе жаңа жағымсыз реакциялар туралы мәлімдеулер барлық тиісті хабарламалардың есебін және қайта қарастырылуын қамтамасыз ету мақсатында тиісті уақыт мерзімінен кейін қайта қаралуы тиіс.

9.1.3.3.5. Дабылдар валидациясы нәтижесін есептеу мақсатында тіркеу куәлігінің ұстаушылары және уәкілетті органдарының жаңа себеп-салдарлы байланыс немесе белгілі өзара байланыстың жаңа аспектілері туралы айғақ ретіндегі дабылдар қабылданбауының себебін зерттеу және қадағалауды, сондай-ақ осыған ұқсас жағдайларды іздеуде және дабылдарды бағалауда көмектесетін ақпараттарды қоса қадағалау жүйесі болуы тиіс.

9.1.3.4. Дабылдарды талдау және басым ету

9.1.3.4.1. Дабылдарды басқару үдерісінің шешуші элементі олардың қоғам денсаулығына әсерін немесе әсерге ұшыраған емделушілердегі дәрілік препараттың пайда-қауіп арақатынасын дереу анықтау болып табылады. Басым ету үдерісіне мыналар қосылады:

1) ақпараттың дәлелділігі және келісімділігі, мысалы, биологиялық нақтылығы, ұзақ емес уақыт ішіндегі мәлімделген нақты жағдайлардың көп мөлшері, пропорционалды еместігі туралы көрсеткіштердің жоғары мәндері, уақыт өте келе осы көрсеткіштердің тез артуы, қолданудың әртүрлі жағдайларындағы дабыл сәйкестендірілуі (мысалы, амбулаторлық немесе клиникалық практикада), деректер алынған дереккөздер немесе елдер;

2) ауырлық дәрежесіне, қайтымдылығына, жағымсыз реакциялардың бетін қайтару потенциалы және клиникалық аяқталуына, ауру барысына қатысты емді тоқтату нәтижесі және басқа да емдік көрсеткіштерге қарай емделушілерге әсері;

3) дәрілік препаратты емделушілердің жалпы тобында және қауіптің популяциялық тобында пайдаланудың дәрежесіне қарай қоғам денсаулығына әсері (мысалы, жүкті әйелдер, балалар немесе егде адамдар пайдаланған дәрілік препараттар) және дәрілік препаратты пайдалану тәсілі (мысалы, дұрыс пайдаланбау немесе берілген көрсетілімге қарамай пайдалану); қоғам денсаулығына әсері, оған күрделі жағымсыз реакциялар дамуы мүмкін емделушілердің санын бағалау қосылуы мүмкін, бұл мөлшерді жалпы топтағы емделушілерді жалпы таңдауға, мақсатты аурулары бар емделушілер тобына және әсерге ұшыраған емделушілер тобына қатысты зерттеу керек;

4) белгілі жағымсыз әсердің жоғары жиілігі немесе ауырлық дәрежесі;

5) болжамды жағымсыз реакцияның жаңалығы, мысалы, медициналық практикада жаңа дәрілік өнім түскеннен кейін дереу белгісіз күдікті жағымсыз реакциялар дамыса;

6) егер жаңа әсер етуші затқа тіркеу куәлігін алуға өтінім әлі де ұлттық уәкілетті орган қарастырылуында болса және осы дәрілік препарат осыған дейін тіркелген үшінші тараптан қауіпсіздік туралы дабыл алынса, немесе жағымсыз реакциялар бойынша деректерінің басқа базасында үшінші тараптан ауыр жағымсыз реакциялар анықталса, бұл дабылға да солай ерекше назар аударылады.

9.1.3.4.2. Кейбір жағдайларда БАҚ тарапынан әлеуетті жоғары назар аударылған және фармакологиялық қадағалау тарапынан мүдделі болған дәрілік препараттарға немесе құбылыстарға қатысты алынған дабылдарға бағаның басым мәні бағаның нәтижесін қоғамға және медицина қызметкерлеріне шұғыл жеткізу мақсатында берілуі мүмкін.

9.1.3.4.3. Дабылға басымдық беру рәсімінің нәтижесіне дабылдың уақытша аядағы баға ұсынысы қосылады.

9.1.3.4.4. Дабылға басымдық беру рәсімінің нәтижесі дабылдың алған басымдық деңгейінің негізделуімен қадағалау жүйесіне енгізіледі.

9.1.3.5. Дабылдарды бағалау

9.1.3.5.1. Дабылдарды бағалау мақсаты жағымсыз реакциялардың және күдікті дәрілік заттың себеп-салдарға байланысты айғағын өзара байланысын сандық (ең қолайлы абсолютті шамаларда) бағалау мақсатында зерттеу және қосымша деректер жинау қажеттігін немесе реттегіш шараларды қолдануды анықтау болып табылады. Бағалау тиісті дабылдар бойынша қолда бар ақпараттың бәрін мұқият фармакологиялық, медициналық және эпидемиологиялық зерттеуден тұрады. Шолуға қол жетімді фармакологиялық, клиникаға дейінгі және клиникалық деректер жатады және тіркеуге өтінім бергенде дәрілік препараттың дерекнама деректерін және кейінгі өзгерістерін, әдеби мақалаларды, өздігінен мәлімдеулерді және тіркеу куәлігі ұстаушысынан және ұлттық уәкілетті органдардан алынатын жарияланбаған ақпараттарды қоса, алынған ақпарат көздерін барынша толық қолдану керек. Сондай-ақ сыртқы эксперттердің ұсыныстарын ескеру керек. Егер ақпарат бірнеше дереккөзден алынса, олардың дәлелділігінің деңгейін және қауіпсіздік бойынша мәселенің бағасына олардың үлесін бағалау мақсатында шектеулерді ескеру керек. Әртүрлі дереккөздерден алынатын ақпараттардың жиынтығы сондай-ақ медициналық құбылыстардың халықаралық мойындалған терминологиясын таңдауды талап етеді. Бұндай терминологиялық анықтама болмаған жағдайда операциялық анықтама жасалуы тиіс.

9.1.3.5.2. Кейбір жағдайларда дабылдар емдік деңгейге немесе органдар жүйесі класына сәйкес, немесе медициналық терминологияның MedDRA сөздігінде стандартталған сұрату деңгейінде бағалау керек. Ақпараттарды іздеу және басқа жағымсыз реакцияларды, мысалы, күрделі ауруға (мысалы, жайылған склероздың болжамды бірінші белгісі ретіндегі көру жүйкесінің невриті), реакцияның ерте сатысы (мысалы, QT аралығының ұзаруы) немесе тиісінше жағымсыз реакциялардың клиникалық асқынуларына (мысалы, сусыздану немесе жедел бүйрек жеткіліксіздігі) қатысы бар басқа терминдерге қатысты бір кластың басқа дәрілік препараттарын қосуды талап етуі мүмкін.

9.1.3.5.3. Әртүрлі дереккөздерден ақпарат жинау уақыт алуы мүмкін. үдерісті оңтайландыру мақсатында мысалы, дабылды бағалаудың қадамдық әдісі пайдаланылуы мүмкін. Егер қолжетімді ақпарат негізінде бағалаудың бірінші сатысы нәтижесінде болдырмау керек әлеуетті қауіп туралы қорытынды жасалса, ауыр қолайсыз реакциялар туралы жаңа дабылға қатысты уақытша шаралар қолдануға болады.

9.1.3.6. Уәкілетті ұйымның әрекеті бойынша ұсыныстар

9.1.3.6.1. Бағалау нәтижесі бойынша ұсыныстар қолданылатын заңнамаға және дабылды бағалау нәтижесі бойынша қорытындыға сәйкес ауытқуы мүмкін.

Әдетте, ұсыныстар дабылды бағалаудан кейін жиынтық ақпараттар негізінде жасалатынына қарамастан, қауіпті ең азайту бойынша бұрынырақтағы әрекеттердің негізділігін және орындылығын анықтай отырып, дабылды басқару үдерісі барысының бәрінде әрекет қажеттігін анықтайды.

9.1.3.6.2. Дабылды бағалау нәтижесі бойынша әрекетке, егер күдікті қолайсыз реакциялар дамуының механизмі алдын ала ескерту немесе қолайсыз реакциялардың ауырлық дәрежесінің төмендеуі мүмкіндігін көрсетсе, қосымша зерттеулер немесе қауіпті ең азайту шаралары қосылуы мүмкін. Егер қорытынды шектеулі ақпаратқа негізделсе, қауіпсіздік бойынша әлеуетті мәселелерді/проблемаларды зерттеу мақсатында қауіпсіздікті тіркеуден кейінгі зерттеу жүргізу талап етілуі мүмкін.

9.1.3.6.3. Егер уәкілетті ұйым тіркеу куәлігі ұстаушысынан қосымша әрекет етуді сұраса, ауырлық дәрежесіне және қауіпсіздік бойынша қоғам денсаулығына әсерінің мәселелеріне пропорционалды аралық нәтижелер және қол жеткен мақсаттар туралы есептерді қоса, бұндай сұратуда әрекеттің орындалуы тиіс мерзім көрсетілуі тиіс. Тіркеу куәлігінің ұстаушысы, уәкілетті ұйым қауіпсіздіктің зерттелетін мәселесінің параметрлерін, мысалы, даму жиілігі және зерттеудің проспектілі дизайндағы қажеттіліктерін ескере отырып, зерттеуді анықталған уақыт мерзімінде жүргізу мүмкіндігін ескеруі тиіс. Дәрілік препараттың қауіпсіздігін және тиімді қолданылуын қамтамасыз ету бойынша немесе дәрілік препараттың тіркеу куәлігінің әсерін уақытша тоқтату мүмкіндігін қоса, қауіпті жоюдың уақытша шараларын ескеру керек.

9.1.3.6.4. Емделушілер үшін қаупі болмаған жағдайда, уәкілетті ұйым одан әрі бағалаудың немесе одан әрі қарайғы әрекеттің қажеттігі жоқтығы туралы шешім қабылдауы мүмкін.

9.1.3.7. Ақпарат алмасу

9.1.3.7.1. Дабыл туралы ақпарат тарату, қосымша деректер жинау, қауіпсіздік мәселесін одан әрі бағалау және емделушілер денсаулығын қорғау туралы шешім қабылдау мақсатында уәкілетті ұйым, тіркеу куәлігінің ұстаушысы және басқа тараптар арасындағы ақпарат алмасуды орындау мүмкіндігін

қамтамасыз ету керек. Ақпарат алмасу бойынша уақытша талаптар қауіпсіздік бойынша мәселелерге қарай ауытқуы мүмкін, бірақ дабыл туралы ақпарат және дабыл валидацияланды деген мойындау олардың валидация рәсімі орындалғаннан кейін дереу таратылуы тиіс.

9.1.3.7.2. Тіркеу куәлігі ұстаушылары дабылдар туралы барлық тиісті ақпараттарды уәкілетті ұйымға береді (бұл фармакологиялық қадағалау және дәрілік препараттың пайда-қауіп арақатынасының мониторингі бойынша міндеттердің бір бөлігі ретінде). Қоғам денсаулығына және дәрілік препараттың пайда-қауіп арақатынасына әсер етуі мүмкін валидацияланған дабылдар уәкілетті органдарға дереу берілуі тиіс, сондай-ақ тиісті жағдайларда болжамды әрекеттер бойынша ұсыныстар берілген.

9.1.3.7.3. Уәкілетті ұйым дабылдар бағасының нәтижесін тіркеу куәлігі ұстаушысына береді.

9.1.4. Сапасына қойылатын талап

9.1.4.1. Қадағалануы

Валидация, басым ету, бағалау, уақытша мерзімдері, шешім, әсері, жоспарлар, шағын хабарлаулар, сондай-ақ басқа да шешуші рәсімдер тиісті түрде құжатталуы және мезгіл-мезгіл қадағалануы тиіс. Қадағалау жүйесі сондай-ақ құжатталуы тиіс және оған тексеріс нәтижесінде жаңа потенциалды себеп-салдарлы байланысы жоқтығы туралы қорытынды жасалған тексеріс нәтижесіндегі дабылдар немесе белгілі өзара байланыстың жаңа аспектілері жатады, өйткені олар соңынан талдау жүргізген жағдайда ерекше назар аудартуы мүмкін. Барлық жазбалар қолданыстағы рәсімдерге сәйкес мұрағаттауға және сақтауға жатуы тиіс.

9.1.4.2. Сапа және құжаттау жүйесі

9.1.4.2.1. Дабылдарды өңдеу жүйесінің маңызды ерекшелігі жүйенің тиісті және тиімді қызмет етуін, міндеттерді және талап етілетін әрекеттерді стандарттауды қамтамасыз ету мақсатында осы әрекеттердің тиісінше біліктілігі бар тұлғалармен орындалуы және оларды барлық қамтылған тараптардың түсінуі, бұларға тиісті бақылау жүзеге асырып, қажет болғанда жүйені жетілдіруді анық құжаттау болып табылады. Талап деректеріне сүйене отырып, сапа жүйесінің стандартына сәйкес сапа бақылауы және қамтамасыз ету жүйесі әзірленуі тиіс. Сапа жүйесінің осыған ұқсас рәсімдері әзірленуі, құжат түрінде ресімделуі және енгізілуі тиіс. Компания ішінде әренкет пен құжаттама жүргізуге, бақылау және сапа мәселелерін зерттеуге, сондай-ақ түзейтін және ескертуші шараларға қатысты рөлдер мен міндеттерді бөлу керек. Бұған сондай-ақ осы бағыт бойынша қандай да бір жұмыс орындайтын келісім-шарттағы тараптардың қосалқы мердігерінің аудитін қоса, дабылдарды басқару жүйесіндегі сапаны қамтамасыз ету аудиті бойынша міндеттер де қатысты болуы тиіс. Деректер мен құжаттардың, қауіпсіздігі мен деректердің нақтылығының құпиялылығы кепілді болуы тиіс (берілгендегі тұтастығын қоса).

9.1.4.2.2. Қадағалау жүйесі қамтылған барлық тараптардың дабылдарды өңдеу бойынша, тиісінше сұратулар және олардың нәтижелері бойынша әрекеті көрсетілген аудит нәтижелері бойынша деректерді алуын қамтамасыз етуі тиіс. Әлеуетті дабылдар бойынша алынған ақпаратты, іздеуді, іздеу нәтижесін, баға және шешімді (оң және теріс), сондай-ақ дабылды тексеру нәтижелерін мұрағаттау керек. Деректерге дабылдың валидация нәтижесі қосылуы тиіс.

9.1.4.2.3. Тіркеу куәлігі ұстаушысының құжаттамаларын тіркеу рәсіміне дейін және кейін қағида деректерін сақтауы туралы, орындалатын қызметіне баға беру немесе инспекциялау мақсатында зерттеу талап етілуі мүмкін.

9.1.4.3. Оқыту

Қызметкерлерді дабылдарды өңдеу бойынша әрекеттерді орындауға бөлінген функциялар мен міндеттерге сәйкес арнайы оқыту. Үдеріске тек фармакологиялық бақылау бойынша бөлімнің ғана қызметкерлері енбейді, сондай-ақ әлеуетті дабыл туралы белгілі болуы мүмкін немесе дабылды өңдеу үдерісіне қатысатын қызметкерлер де, мысалы нормативті-құқықтық бөлімнің, клиникаға дейінгі, медициналық, фармакоэпидемиологиялық және маркетингтік зерттеулердің қызметкерлері де қатысады. Оқытуға терминология және дабыл көздері бар қолжетімді деректер базасы кіреді. Оқыту жүйесінің рәсімдері және оқыту бойынша деректерді орналастыру тиісті түрде құжатталады, мамандардың түйіндемесі және орындалатын функциялардың сипаттамасы мұрағатталады.

9.2. Рөлдері мен міндеттері

9.2.1. Уәкілетті ұйымның рөлдері мен міндеттері

Уәкілетті ұйым:

1) 1.1 бөлімшесінде көрсетілген басқа да дереккөздерден алынған деректерді қоса, өз аумағындағы деректерге мониторинг жасалады;

2) Валидацияны және қолжетімді дереккөздерінен алынған дабылдарды өңдеу рәсімдерінің басқа сатыларын орындайды;

3) Валидациядан және бағалау рәсімдерінен өткен дабылдарды одан әрі қарай зерттеу немесе қаупін өте аз ету бойынша одан кейінгі әрекеттердің дұрыстығын анықтау мақсатында тиісті ұлттық эксперттік комитеттерге береді.

4) Валидацияны өткен анықталған дабылдар және әзірленген шаралар туралы уәкілетті органды ақпараттандыруды орындайды.

9.2.2. Тіркеу куәлігі ұстаушысының рөлдері мен міндеттері

Тіркеу куәлігі ұстаушысы:

1) Дабыл бойынша барлық қолда бар деректер мен ақпараттарды бақылайды;

2) Деректер базасындағы барлық пайда болған деректерді бақылайды және дабылдардың халықаралық анықталуын орындайды; дабылдардың анықталуына 1.3.3 бөлімінде берілген ақпараттың компоненттерін ескере отырып, олардың валидациясы енуі тиіс;

3) Барлық анықталған дабылдардың валидациясын орындайды және олар туралы тиісті уәкілетті органдарға мәлімдейді;

4) Дабылдарды анықтау бойынша қызмет ету нәтижесінде қауіпсіздік бойынша шұғыл мәселелер анықталған жағдайда уәкілетті органдарды хабардар етеді;

5) Қосымша ақпарат сұрату жасау жолымен дабылдар бағасының рәсімін орындау үшін уәкілетті органдармен қызмет етеді;

6) Барлық дабылды анықтау рәсімдері бойынша аудиторлық із болуын қамтамасыз етеді.

9.2.3. Кейінгі реттеу үдерістері

Уәкілетті органдар қосымша әрекеттер қажеттігі туралы шешім қабылдаған жағдайда тіркеу куәлігіне қатысты, қауіпсіздік бойынша дәрежесі және күрделілігі шамалас, уақытша мерзім шамасында дабылды бағалайды және кейінгі әрекеттерді келіседі. Рәсімдерінің нәтижелері бойынша төмендегі шешімдерді қабылдауға болады:

1) Қосымша бағалар немесе әрекет талап етілмейді;

2) Тіркеу куәлігі ұстаушысы деректерді қосымша бағалауды жүргізеді және осындай бағаның нәтижелерін анықталған уақытша мерзімге сәйкес беру;

3) Тіркеу куәлігі ұстаушысы қауіпсіздік бейінінің анықталған жаңа аспектілерін ескере отырып, ҚМӘ береді;

4) Тіркеу куәлігі ұстаушысы келісілген хаттамаға сәйкес тіркеуден кейінгі зерттеуді қаржыландырады және бұндай зерттеудің қорытынды нәтижесін береді;

5) Тіркеу куәлігі ұстаушысы қауіпті басқарау жоспарын немесе оның жаңартылған нұсқасын береді;

6) Тіркеу куәлігі ұстаушысы дәрілік препаратты қолданудың қауіпсіздігі мен тиімділігін қамтамасыз ету үшін талап етілетін шараларды қабылдайды;

7) Тіркеу куәлігінің әрекеті тоқтатылса, кері шақырылып алынса немесе ұзартылмаса тіркеу статусын өзгерту керек;

8) Қауіпсіздік бойынша жедел шектеу енгізіледі;

9) Фармакологиялық қадағалау жүйесі тіркеу куәлігі ұстаушысының фармакологиялық қадағалау жүйесінің заңнама талаптарын сақтайтынын растау мақсатында жоспардан тыс инспекциялауды орындауы тиіс;

10) Күдік болған дәрілік препаратты қосымша мониторингке жататын өнім тізбесіне енгізу.

9.2.5. Ашықтығы

Қазақстан Республикасы фармакологиялық қадағалау жүйесі анықтаған қауіпсіздік бойынша мәселелер туралы маңызды ақпаратты қоғамға веб-порталда жарияланым жолымен және басқа да ақпаратты жеткізудің қолжетімді жолдарымен мезгілінде жеткізуге бақылауды жүзеге асырады.

10.	**Тіркеуден кейінгі қауіпсіздік зерттеулері**
	10.1. Кіріспе Дәрілік препараттың тіркеуден кейінгі қауіпсіздігі жөніндегі зерттеулерін (ТКҚЗ) тіркеу куәлігін ұстаушы ерікті түрде немесе тіркеу куәлігін берудің шарты ретінде немесе тіркеу куәлігін бергеннен

кейінгі, егер тіркелген дәрілік препаратқа байланысты зерттеу жүргізу жолымен қосымша тексеруді талап ететін қауіптің болуы туралы болжам болса уәкілетті органдар жасаған міндеттемелерге сәйкес бастамалауы, бақылауы немесе қаржыландыруы мүмкін. ТКҚЗ клиникалық зерттеу/сынақ немесе интервенциялық емес зерттеу/сынақ болуы мүмкін.

10.2. Құрылымдар және үдерістер

10.2.1 Қолданылу саласы

Бұл бөлімнің талаптарын Қазақстан Республикасы аймағында тіркеу куәлігін ұстаушысы ерікті түрде немесе уәкілетті органның оған жүктейтін міндеттеріне сәйкес бастамалайтын, бақыланатын және қаржыландыратын, интервенциялық емес ҚТКЗ қолдануға болады. ҚТКЗ емделушілерден және денсаулық сақтау жүйесінің қызметкерлерінен жиналатын деректер үдерісіндегі зерттеулер, сондай-ақ бұрын басқа мақсат үшін алынған және емделушілердің медициналық картасында сақталатын деректерді немесе сақтаудың басқа түрлеріндегі (оның ішінде электронды) деректерді қайта пайдаланатын зерттеулер қосылады.

Егер ҚТКЗ клиникалық сынақ болса, ол жүргізілгенде клиникалық зерттеулер/сынақтарды ұйымдастыруға және жүргізуге қолданыстағы заңның тиісті талаптары орындалады.

10.3. Терминология

зерттеу басталған күн – деректер жинау басталған күн.

деректер жинаудың басы – зерттеуге/сынаққа қосылған бірінші емделушінің деректері тіркелген күн, зерттеу/сынақ деректерін жинау түрінде (базада) немесе; деректерді қайта пайдаланған жағдайда – деректерді алудың басталған күні.

деректер жинаудың соңы – деректердің аналитикалық базасының алғаш рет толық қолжетімді болған күні.

10.4. Жалпы қағидаттар

Интервенциялық емес ҚТКЗ басты мақсаты әлеуетті клиникалық мәні бар немесе тұрғын халықтың денсаулығы үшін маңызы бар ғылыми деректер алу болуы тиіс. Бұндай зерттеулер, егер олардың жүргізілуі дәрілік препараттың нарықтағы жылжуына ықпал етсе, жүргізілмеуі тиіс.

ҚТКЗ міндеттеріне мыналар кіруі мүмкін:

1) әлеуетті немесе сәйкестендірілген қауіпті сандық бағалау, мысалы, бұл дәрілік препаратты қолданбаған популяциямен немесе басқа дәрілік препаратты немесе басқа кластың дәрілік препаратын қолданған популяциямен салыстырғандағы салыстырмалы қаупінің туындау жиілігін бағалау; сондай-ақ дәрілік препараттың қауіп факторын және дәрілік препараттың әсерін модификациялаушы факторларды зерттеу;

2) тіркеуге дейінгі кезеңде зерттелмеген немесе жеткіліксіз зерттелген (мысалы жүкті әйелдер, ерекше жастағы топтар, бауыр немесе бүйрек жеткіліксіздігі бар емделушілер) емделушілер топтарында мақұлданған көрсетілім бойынша қолданылатын дәрілік препараттың қаупін бағалау;

3) дәрілік препаратты ұзақ уақыт қолдануға байланысты қауіптің бағасы;

4) дәрілік препараттың қаупі жоқтығын растау;

5) медициналық өнімнің қауіпсіздігі туралы қосымша мәлімет алумен дәрілік препараттың тағайындалуының стандартты клиникалық практикасының бағасы (мысалы, қолданылуға көрсетілімі, дозалануы, қатарлас ем, медициналық қате);

6) қаупін өте аз ету бойынша тиімділігі бағалау (мысалы, дәрілік препараттың пайдаланудың аспектілерін зерттеу, емделушілерге немесе медициналық қызметкерлерге сауалнама).

Тіркеу куәлігін ұстаушы зерттеу хаттамасын, зерттеу жүргізілуін және зерттеулер туралы есеп құрауды әзірлегенде тиісінше ғылыми басшылық ескерілуі тиіс. Зерттеу хаттамасын және зерттеулер туралы есептерге баға беру үшін уәкілетті органдармен сондай-ақ қызметтегі ғылыми басшылықты, фармакоэпидемиология бойынша әдістемелік стандарттарды назарда ұстау керек.

Тіркеу куәлігін ұстаушы демеушілік жасайтын және толық немесе ішінара тіркеу куәлігін ұстаушысының жалдамалы қызметкері болып табылмайтын зерттеушілермен әзірленетін, жүргізілетін және талданатын ҚТКЗ үшін тіркеу куәлігін ұстаушы зерттеушілер білім беру, дайындық және өз міндеттерін орындау үшін тәжірибе саласында қажетті біліктілікке иелігіне кепілдік етеді.

10.5. Зерттеу хаттамасы

ҚТКЗ барлығы тиісінше ғылыми дайындығы және тәжірибесі бар тұлғалармен әзірленген зерттеудің ғылыми негіздемелі хаттамасына сәйкес орындалады.

Ерікті бастамаланған ҚТКЗ үшін тіркеу куәлігін ұстаушыға зерттеу хаттамасын деректер жинауды бастағанға дейін аймағында дәрілік препараттың қауіпсіздігіне тіркеуден кейінгі интервенциялық емес зерттеулерін жүргізу жоспарланған уәкілетті ұйымға беру ұсынылады.

Тіркеу куәлігін ұстаушымен бастамаланған ҚТКЗ үшін уәкілетті органның қоятын міндеттеріне сәйкес тіркеу куәлігін ұстаушы зерттеу туралы ақпаратты деректер жинауды бастағанға дейін, ҚТКЗ жүргізу бойынша міндеттер жүктелген уәкілетті органға зерттеу хаттамаларын қоса берумен қамтамасыз етеді. ҚТКЗ сондай-ақ басқа мемлекет аймағында жүргізілген жағдайда зерттеу хаттамаларының қысқаша сипаттамаларын бере отырып тиісті уәкілетті органды ақпараттандыруды қамтамасыз ету керек.

Тіркеу куәлігін ұстаушысы өз міндеттерін фармакологиялық қадағалау бойынша қызметті жүзеге асыру бойынша мақсатты орындауда фармакологиялық қадағалау бойынша уәкілетті тұлға зерттеу хаттамаларын қарастыру және бекіту рәсімдеріне қатыстырылады. Фармакологиялық қадағалауды ұлттық деңгейде жүзеге асыру бойынша байланыстағы тұлға кез келген Қазақстан Республикасының аймағында жүргізілетін ҚТКЗ туралы хабардар, сондай-ақ зерттеу хаттамаларының көшірмесін алады.

10.5.1. Сынақ хаттамасының форматы және мазмұны

Зерттеу хаттамасы төмендегі форматқа сәйкес:

10.5.1.1. ҚТКЗ атауы: зерттеу дизайнын анықтайтын жалпы тұтыну терминологиясын қоса, ақпараттық атауы, зерттелетін дәрілік препарат немесе зерттелетін дәрілік препараттың тобы, сондай-ақ редакциясы көрсетілген тақырыпша және соңғы редакциясының күні.

10.5.1.2. Тіркеу куәлігі ұстаушысы: тіркеу куәлігі ұстаушысының атауы және мекенжайы.

10.5.1.3. Жауапты тараптар: аты, лауазымы, біліктілігі, мекенжайы және барлық жауапты талаптар бойынша мәліметтер, хаттаманың бірінші авторы,басты зерттеушілері, әр елдің зерттеуші-координаторларын және зерттеу жүргізілетін зерттеу орталықтарын қоса. Зерттеуге қатыстырылған барлық мекемелер мен зерттеушілер тізімі уәкілетті ұйым сұратуы бойынша беріледі.

10.5.1.4. Қысқаша сипаттама: төмендегі қосалқы бөлімдерді қоса, зерттеу хаттамасының бөлек түйіндемесі:

1) тақырыпшалары бар зерттеудің атауы, редакциялық нұсқасын және хаттама күнін қоса, сондай-ақ хаттаманың бірінші авторының аты және негізгі жұмыс орны туралы мәлімет;

2) жүргізудің негіздемесі және алғышарттар;

3) зерттеудің мақсаты мен міндеттері;

4) зерттеу дизайны;

5) зерттелетін популяция;

6) мониторингтелетін көрсеткіштер;

7) деректердің дереккөздері;

8) зерттеу мөлшері (іріктеу көлемі);

9) талдау деректері;

10) негізгі сатылары.

10.5.1.5. Өзгерістері және жаңарулары: деректерді жинауды бастағаннан кейін әрбір өзгеріс пен жаңарулардың негіздемесін, әрбір өзгерістің күнін және өзгеріс енгізілген хаттама бөліміне сілтемені қоса, сынақ хаттамасына кез келген елеулі өзгерістер және жаңартулар енгізу.

10.5.1.6. Негізгі сатылары: зерттеудің төмендегі негізгі сатыларын орындау бойынша жоспарланған күні бар кестелі түрдегі деректер:

1) деректерді жинаудың басы;

2) деректерді жинаудың соңы;

3) зерттеудің орындалуының барысы туралы есеп (есептер);

4) егер бұл қолданылса, зерттеу нәтижелері туралы аралық есеп (есептер);

5) зерттеу нәтижелері туралы қорытынды есеп.

Зерттеу жүргізудің кез келген басқа маңызды сатысы бойынша деректер берілуі тиіс.

10.5.1.7. Жүргізудің негіздемесі және алғышарттары: зерттеуді бастамалауға алып келген қауіпсіздік бойынша мәселелер, қауіпсіздік бейіні немесе қауіпті басқару бойынша шаралар, сондай-ақ ішінде қауіпсіздік бойынша тиісті ақпараттар немесе қауіпсіздік бойынша білім жетіспейтіні көрсетілген, оны

алу үшін осы зерттеу бағытталған, барлық қол жетімді жарияланған және жарияланбаған деректердің қауіп шегіндегі талдауы. Шолуға жануарларға жүргізілетін тиісті эксперименттер нәтижесі, клиникалық зерттеулер, статистикалық популяциялық деректер және бұрынғы эпидемиологиялық зерттеулерінің деректері қосылуы мүмкін. Шолу құрамында ұқсас зерттеулердің нәтижесіне сілтеме және осы зерттеудің күтілетін үлесі бар.

10.5.1.8. Зерттеудің мақсаты мен міндеттері: зерттеудің оны бастамалауға алып келген мәселені шешуге қалай ықпал ететінін түсіндіретін міндеті, сондай-ақ зерттеудің мақсаты, мәліметтер мен ақпараттарды сипаттайтын кез келген алдын ала гипотезаларды және негізгі тезистерді қоса, ал бұлар зерттеу жүргізу нәтижесінде алынуы тиіс.

10.5.1.9. Зерттеу әдісі: зерттеу әдісінің сипаттамасы, мынаны қоса:

10.5.1.9.1. Зерттеулер дизайны: зерттеулер дизайнының сипаттамасы және оны іріктеу негізі.

10.5.1.9.2. Шарты: тұлғалар категориялары, іріктеу орны, уақыт мерзімі және критерийлерімен анықталатын зерттеу популяциясы. Қосу және қосылмаудың барлық критерийлерінің объективті негіздемесі болуы тиіс және кейінгі талдау үшін қолжетімді олардың зерттеу субъектілерінің санына әсерінің сипаттамасы. Егер мақсатты популяциядан кез келген іріктеу жүргізілсе, мақсатты популяцияның және іріктеу әдісінің сипаттамасы болуы тиіс. Егер дизайн зерттеулері систематикалық шолу немесе мета-талдау болса, бұл іріктеу критерийлерінің түсіндірмесі және зерттеудің жарамдылығы.

10.5.1.9.3. Ауыспалылар: аяқталуы, әсері және басқа да айнымалылар, оның ішінде қауіптің өлшенетін факторы, нәтижені бұзатын әлеуеттілік факторы және операциялық анықтамаларды қоса, модификациялаушы әсер факторы.

10.5.1.9.4. Дереккөздері: әлеуеттілік факторы, бұрмалаушы нәтижелер және әсерін түрлендіретін фактор сияқты зерттеу мақсаты үшін елеулі барлық басқа ауыспалылардың және аяқталуының, әсерін анықтауға арналған дереккөздері және стратегия. Егер дереккөздерінің валидацияланған деректері пайдаланылса, құралдары мен өлшемдер, валидация әдісінің сипаттамасы. Егер деректер алу әдісі немесе құралдары пилоттық зерттеуді бастан өткерсе, онда пилоттық зерттеу жүргізудің жоспарын беру керек. Диагнозға валидация пайдаланылған барлық іске қосылған комитет эксперттерінің және рәсімнің бағасы беріледі. Электрондық медициналық карта сияқты бұрыннан бар дереккөздері зерттеуде пайдаланылған жағдайда жазбаның валидацияланғаны және деректердің кодталғанына қатысты кез келген ақпаратқа көрсетілім болуы керек. Систематикалық шолу немесе мета-талдау жағдайында іздеудің стратегиясы және үдерісіне, сондай-ақ зерттеушілердің деректерін растау үшін кез келген әдістің сипаттамасы болуы керек.

10.5.1.9.5. Іріктеу көлемі: алдын ала берілген қуатпен алдын ала берілетін қауіпті ең төмен шамада анықтай алатын жоспарлы іріктеу көлемі, зерттеу нәтижесінің жоспарлы дәлдігі және іріктеу көлемінің есебі.

10.5.1.9.6. Деректерді басқару: зерттеу барысында пайдаланылатын деректерді және статистикалық бағдарламалық және аппараттық қамтамасыз етуді басқару. Деректерді жинау, қалпына келтіру және дайындау рәсімі.

10.5.1.9.7. Талдау деректері: өңделмеген деректерден бастап қорытынды нәтиже алғанға дейінгі барлық маңызды сатылар, оған қоса сәйкессіздік немесе қатені түзету үшін пайдаланылатын әдістер, нақты емес мәндер, өңделмеген деректердің модификациясы, категоризациясы, талдау және нәтижесін беру, сондай-ақ кемшілік көздерін бақылауға арналған рәсімдер және олардың нәтижелерге әсері; нүктелік баға және туындау жиілігін өлшеудің сенімді аралығын алуға арналған деректерге қолдануға болатын кез келген статистикалық рәсімдер немесе өзара байланыстары және кез келген сезімталдық талдауы.

10.5.16.9.8. Сапа бақылауы: деректердің сапасы мен тұтастығын қамтамасыз етуге арналған механизмдер мен рәсімдердің сипаттамасы, оған қоса алынған деректердің және біріншілік құжаттамалардың дәлдігі және оқылуы, жазбаларды және статистикалық бағдарламаларды сақтау; жазбаларды верификациялау рәсімін валидациялау және ақырғы нүктелерді валидациялау бойынша қолжетімді деректердің сипаттамасы. Егер оны қолдану мүмкін болса, кез келген қосымша зертхананың немесе зерттеуші топтың сертификация және /немесе жіктемесі бойынша деректері қосылады.

10.5.1.9.9. Зерттеу әдістерін шектеу: дизаин зерттеулерінің, дереккөздерінің және аналитикалық әдістердің кез келген әлеуетті шектеулері, нәтижелерді бұрмалау, қате, жайылуы және кездейсоқ кемшіліктердің мәселелерін қоса. Қатенің шамасын азайтуға бағытталған шаралардың табысты болуының ықтималдығы талқылануы тиіс.

10.5.1.10. Зерттеу субъектілерін қорғау: қауіпсіздікті тіркеуден кейінгі интервенциялық емес зерттеулерінің қатысушыларының жақсы жай-күйін және құқығын қамтамсыз ету бойынша ұлттық талаптарға сәйкестікті қамтамасыз ету мақсатындағы қауіпсіздік шаралары.

10.5.1.11. Деректерді басқару және жағымсыз құбылыстар/жағымсыз реакциялар туралы ақпараттарды беру: жинау рәсімі, басқару және жағымсыз реакциялардың жекелеген жағдайлары туралы мәлімдеулерді және зерттеу жүргізудегі дәрілік препараттың пайда-қаупінің арақатынасын бағалауға әсер етуі мүмкін кез келген ақпаратты беру.

10.5.1.12. Алынған деректерді және зерттеу нәтижелерінің хабарларын тарату бойынша жоспарлар, бұған қоса ағымдағы есептерді, қорытынды есептерді және жарияланымдар беру жоспары.

10.5.1.13. сілтемелер.

Бөлімде бұрын қарастырылмаған, спецификалық аспектілері (мысалы, сауалнамалар, шағын хабарлау түрлері) туралы кез келген қосымша немесе көмекші ақпарат болуы мүмкін.

Хаттама әзірлеуді нақтылау үшін жүргізілген орындалуын бағалау бойынша зерттеулер, мысалы, сауалнама/сұрақ-жауап тестілеулері немесе зерттеудің статистикалық дәлдігін анықтау мақсатында деректер базасы бойынша медициналық құбылыстардың жай есебі немесе тағайындаулары әдістерінің және нәтижелерінің қысқаша сипаттамасымен зерттеу хаттамасының тиісті бөліміне орналастырылуы тиіс. Зерттеу үдерісінің бір бөлігі болып табылатын орындалуын бағалау бойынша зерттеулер хаттамада толық сипатталуы тиіс (мысалы, емделуші үшін пайдаланылатын сұралушының пилоттық бағасы).

10.5.2. Зерттеулер хаттамасына өзгерістер енгізуге бақылау

Зерттеулер хаттамасына өзгерістер және жаңартулар енгізу зерттеу барысында қажет болуына қарай жүзеге асырылады. Зерттеу басталғаннан кейін хаттамаға кез келген елеулі өзгеріс енгізілу хаттамада оны кейін қадағалауға және тексеруге болатындай мүмкіндікте бекітілуі керек, өзгерістер енгізу күнін қоса. Егер хаттамаға өзгерістер енгізу зерттеудің интервенциялық клиникалық зерттеу/сынақ болып мойындалуына алып келсе, зерттеу одан әрі қарай қолданыстағы заңның ұйымға және клиникалық зерттеу/сынақ жүргізілуіне талаптары бойынша әрекет етуші заңға сәйкес жүргізіледі.

Ерікті бастамаланған ҚТКЗ үшін тіркеу куәлігін ұстаушыға зерттеу хаттамасын өзгерістерімен/жаңаруларымен дәрілік препараттың қауіпсіздігін тіркеуден кейін интервенциялық емес зерттеулері жүргізілген аймақтағы, Қазақстан Республикасының ұлттық уәкілетті органдарына беру ұсынылады.

Тіркеу куәлігін ұстаушымен бастамаланған ҚТКЗ үшін уәкілетті ұйымның қоятын міндеттеріне сәйкес тіркеу куәлігін ұстаушы ҚТКЗ жүргізу бойынша міндеттер жүктелген уәкілетті ұйымға, оларды енгізген сәтке дейін, зерттеу хаттамаларына кез келген елеулі өзгерістер енгізілгені туралы ақпараттарды берумен қамтамасыз етеді.

10.6. Фармакологиялық қадағалау бойынша деректерді уәкілетті ұйымға ұсыну

10.6.1. Дәрілік препараттың пайда-қаупінің арақатынасын бағалау үшін елеулі деректер.

Тіркеу куәлігін ұстаушы зерттеу жүргізудегі алынған деректерді бақылауды орындайды және тиісті дәрілік препараттың пайда-қаупінің арақатынасына олардың әсерін бағалайды. Дәрілік препараттың пайда-қаупінің арақатынасын бағалауға әсер етуі мүмкін кез келген жаңа ақпарат аймағында ҚТКЗ жүргізілген және аймағында зерттелетін дәрілік препарат тіркелген Қазақстан Республикасының уәкілетті органдарына дереу хабарланады. дәрілік препараттың пайда-қаупінің арақатынасын бағалауға әсер етуі мүмкін деректерге күдікті жағымсыз реакциялар туралы ақпараттардың талдауы нәтижесінде алынатын деректер немесе қауіпсіздігі бойынша аралық талдаудың нәтижелерінің жинақталған деректері қосылуы мүмкін.

Бұл хабарлар қауіпсіздігі бойынша мерзімдік есеп аясында берілетін және егер оны қолдану мүмкін болса, қауіпті басқару жоспарын жаңартуда зерттеу нәтижелері туралы ақпаратқа әсер етпейді.

10.6.2. Жедел берілуі керек қауіпсіздік бойынша күдікті жағымсыз реакциялар және басқа да ақпараттар

Қауіпсіздік бойынша жағымсыз реакциялар / жағымсыз құбылыстар және басқа да хабарлардың ақпараттары уәкілетті органға Қазақстан Республикасының "Клиникалық практикаға тиісті қағидалар"

талаптарына сәйкес беріледі. Жағымсыз реакциялар бойынша ақпарат жинау рәсімі, деректерді басқару (егер оны қолдануға болса, тіркеу куәлігінің ұстаушысы орындайтын шолу мен бағалауды қоса) және күдікті жағымсыз реакциялар туралы хабарламалардың берілуі клиникалық зерттеулер жүргізу орталықтарында орындалады және зерттеу хаттамасында қысқаша түрде баяндалады.

10.6.3. Зерттеулер туралы есептер

10.6.3.1. Аралық есептер

Уәкілетті ұйым Қазақстан Республикасының аймағында тіркелген дәрілік препараттарға ҚТКЗ орындалуы бойынша аралық есептерді көрсетуді сұратуы мүмкін. Аралық есептерді көрсетуді сұратулар зерттеу басталғанға дейін немесе зерттеулер жүргізу барысында кез келген уақытта жасалуы мүмкін. Сұратулардың себебі зерттеу барысында туындайтын тиімділігі және/немесе қауіпсіздігі бейініне қатысты ақпарат немесе реттейтін рәсімдердің мәнмәтініндегі зерттеу орындалуы барысы туралы ақпарат алу, сондай-ақ дәрілік препараттың қауіпсіздігі бойынша маңызды ақпарат қажеттігі болуы мүмкін,

Аралық есептерді көрсету уақыты тиісті уәкілетті ұйыммен келісіледі және зерттеулер хаттамасында көрсетіледі. Егер оны қолдануға болса, ҚТКЗ орындау барысы тиісті түрде қауіпсіздігі бойынша мерзімді есептерде және жаңартылған қауіпті басқару жоспарында беріледі.

Аралық есептердің мазмұны қисынды бірізділікпен жасалған және зерттеуді орындау барысына қатысы бар, мысалы, зерттеуге қамтылған емделушілер саны, дәрілік препараттың әсеріне ұшыраған емделушілер саны, немесе ақталу мониторингі белгіленген емделушілер саны, зерттеулер орындалуының күрделілігі және күтілетін жоспардан ауытқу сияқты мойындалған қолжетімді барлық деректерді қамтыған. Уәкілетті орган есептерді қарастырғаннан кейін қажет болса қосымша ақпарат сұратылады.

10.6.3.2. Зерттеудің қорытынды есебі

Уәкілетті ұйымға ҚТКЗ қорытынды есебі ол аяқталғаннан кейін тездетіп және деректерді жинау аяқталған күннен бастап 12 ай ішінде беріледі. Тіркеу куәлігін ұстаушы ҚТКЗ қорытынды есебін зерттеу жүргізілген Қазақстан Республикасының уәкілетті ұйымға береді.

Тіркеу куәлігін ұстаушы ерікті түрде бастаушысы болған ҚТКЗ үшін де аймағында тіркелген дәрілік препараттарға Қазақстан Республикасының ұлттық уәкілетті ұйымға зерттеу туралы қорытынды есебін беру ұсынылады.

Уәкілетті ұйым тарапынан берілген міндеттемелерге сәйкес тіркеу куәлігін ұстаушы бастаушысы болған ҚТКЗ үшін, егер талаптан бас тартуға рұқсат берілмесе, тіркеу куәлігін ұстаушы деректерді жинау аяқталған соң 12 ай ішінде зерттеу туралы қорытынды есебін береді, оған жарияланым үшін зерттеу түйіндемесі қоса беріледі.

Зерттеу тоқтатылған жағдайда қорытынды есебі және зерттеу тоқтатылуының себептеріне түсіндірме беріледі.

ҚТКЗ қорытынды есебі төмендегі бөлімдерді және ақпараттарды қосады:

10.6.3.2.1. Атауы: атауы, зерттеу дизайнын анықтайтын жалпы тұтыну терминологиясын қоса; күні көрсетілген қорытынды есебі, тақырыпшасы, есептің негізгі авторы туралы мәліметтер және аты.

10.6.3.2.2. Қысқаша мазмұны: төменде берілген форматта бөлек түйіндеме

10.6.3.2.3. Тіркеу куәлігін ұстаушы: тіркеу куәлігін ұстаушысының атауы және мекенжайы.

10.6.3.2.4. Зерттеушілер: аты, титулдары, ғылыми дәрежесі, мекенжайы және зерттеушілер туралы барлық мәліметтер, сондай-ақ зерттеуге қатыстырылған барлық ұйымдардың және зерттеулер орындалған орынның тізбесі.

10.6.3.2.5. Бақылау нүктелері: зерттеу орындалуының төмендегі бақылау нүктелері бойынша жоспарланған және нақты күні:

•деректер жинаудың басы;

•деректер жинаудың соңы;

•уәкілетті органдар сұраған зерттеу барысы туралы есеп;

•егер оны қолдану мүмкін болса, зерттеулер нәтижелері туралы аралық есеп;

• зерттеулер нәтижелері туралы қорытынды есеп.

• этика бойынша комитет хаттаманы бекіткен күнді, қоса, зерттеуге қолданылатын кез келген басқа да маңызды бақылау нүктелері, егер оны қолдану мүмкін болса, және зерттеудің электрондық реестріндегі зерттеудің тіркелген күні.

10.6.3.2.6. Зерттеу жүргізудің негіздемесі және алғышарттары: зерттеуді бастауға алып келген, қауіпсіздік бойынша мәселелердің сипаттамасы, сондай-ақ қауіпсіздік бойынша тиісінше ақпарат бағасы бар немесе білім жетімсіздігін көрсететін, оны алу үшін зерттеу бағытталған, барлық қолжетімді жарияланған және жарияланбаған деректердің қатер шегіндегі талдауы.

10.6.3.2.7. Зерттеудің мақсаты және міндеттері: зерттеудің мақсаты және зерттеудің міндеттері, сынақ хаттамасында көрсетілгендей, кез келген алдын ала жасалған гипотезаларды қоса.

10.6.3.2.8. Өзгерістері және жаңаруы: деректер жинауды бастағаннан кейінгі сынақтың бастапқы хаттамасының кез келген елеулі өзгерістері және жаңаруларының тізбесі, әрбір өзгерулер немесе жаңаруларды негіздемесін қоса.

10.6.3.2.9. Зерттеу әдістері:

Зерттеулер дизайны: зерттеулер дизайнының шешуші элементтері және таңдалған дизайнның негізі.

Шарты: зерттеу жүргізудің шарты, орны және тиісті күні, емделушілер жинау кезеңін, кейінгі бақылау және дерек жинауды қоса. Зерттеудің сипаттамасында қолданудың сапа критерийлері ретінде пайдаланылатын систематикалық шолуы немесе мета-талдауы жағдайы, негіздемесімен бірге.

Емделушілер: кез келген мақсатты популяция және зерттеуге емделушілерді қосудың критерийлері. Қатысушыларды таңдау әдістері және дереккөздері көрсетілуі тиіс, ретті жерінде жағдайларды жеке қарау әдісі, сондай-ақ зерттеулерден шығарылу саны және себептерін қоса.

Ауыспалылар: барлық нәтижелер, әсері, болжам факторлары, әлеуетті бұрмалаушы факторлары және әсерін модификациялайтын факторлар, операциялық анықтамаларын қоса. Егер ол қолданылса, диагностикалық критерий беріледі.

Деректің көздері және өлшеулер: әрбір қарастырылатын ауыспалы үшін деректің көздері және бағалау әдісі мен өлшеудің толық сипаттамасы (егер ол қажет болса) көрсетіледі, сондай-ақ бағалау әдісінің салыстырмалылығы, егер олар біреуден астам болса. Егер зерттеулер бұрыннан бар электрондық медициналық карта сияқты дереккөздерін пайдаланса, жазбалардың ваидацияланғандығы және деректердің кодталғаны туралы кез келген ақпарат хабарлануы тиіс. Систематикалық шолу немесе мета-талдауы жағдайында барлық ақпарат көздері, іздеу стратегиясы, зерттеу таңдау үшін әдістер, деректер шығару әдістері және зерттеудің деректерін алу және растауға арналған кез келген үдеріс сипатталуы тиіс.

Қателер: қатенің әлеуетті көздеріне қолданған әрекеттер/шаралардың сипаттамасы.

Іріктеу көлемі: іріктеу көлемі және іріктеу өлшемінің кез келген есептелуін негіздеу және болжамды іріктеу өлшеміне қол жеткізу әдісі.

Деректердің қайта жасалуы: қайта жасау, есептеу немесе деректермен операциялар, талдау жасаудағы деректер мөлшерін өңдеу әдісін қоса, деректерді топтаудың таңдаулы әдісін негіздеу.

Статистикалық әдістер: төмендегі аспектілері бойынша сипаттама:

біріктірудің негізгі әдістері;

зерттеулерде қолданылған барлық статистикалық әдістер, бұрмалануын бақылауға арналған әдістерін қоса, және мета-талдауларына қатысты зерттеулердің нәтижелерін біріктіру әдісі;

қосалқы топтарды және өзара әрекеттесулерін зерттеу үшін пайдаланылатын кез келген әдістер;

қолжетімсіз деректер бойынша мәселенің шешу тәсілі;

зерттеу сезімталдығының бағасы;

өзгерістерін негіздей отырып, зерттеу хаттамасында қарастырылған деректерді талдау жоспарының барлық өзгерістері.

Сапа бақылауы: деректердің сапасын және тұтастығын қамтамасыз етудің механизмдері мен рәсімдері.

Нәтижелері: алынған деректерді және жүргізілген талдауларды бейнелеу үшін кестелер, графиктер және иллюстрациялар беру. Адаптацияланған, сондай-ақ адаптацияланбаған нәтижелер де берілуі тиіс. Деректер бағасының дәлдігі сенімді аралығы көрсетіліп, сандық жағынан орындалуы тиіс. Бұл бөлім төмендегі бөлімшелерді қоса береді:

қатысушылар: зерттеудің әр сатысындағы емделушілер саны (мысалы, сәйкес ретінде расталған скринигтеудің рәсімін өткен, зерттеуге қосылғандардың тиісінше әлеуетті саны, кейінгі бақылауларды аяқтайтын және талданған, сондай-ақ кез келген сатыда зерттеуден шығудың себептері). Систематикалық шолу немесе мета-талдауы жағдайында – сәйкестігі бағаланған және зерттеу шолуына кіргізілген, скринигтелгендер саны, әр сатыда шығудың себебін көрсетуі бар.

сипаттамалық деректер: зерттеуге қатысушылардың сипаттамалары, әсер етуі бойынша ақпарат және әлеуетті бұрмалаушы факторлар,сондай-ақ әрбір қарастырылатын ауыспалы үшін деректері жоқ қатысушылар саны. Систематикалық шолу немесе мета-талдауы жағдайында – деректері пайдаланылған әрбір зерттеудің сипаттамасы (мысалы, іріктеу көлемі, кейінгі бақылау);

нәтижелер туралы деректер: негізгі нәтижелер категориясы бойынша қатысушылардың саны;

негізгі нәтижелер: адаптацияланбаған баға нәтижесі және, егер оны қолдануға болса, бұрмалаушы факторларды ескере отырып, адаптацияланған баға және олардың дәлдігі (мысалы, сенімді аралығы 95%). Егер оны қолдануға болса, салыстырмалы қауіптің бағасы елеулі уақыт кезеңі үшін абсолютті қауіпке ауыстырылуы тиіс;

талдаудың басқа түрлері: басқа жүргізілген талдаулар, мысалы, қосалқы топтардың талдаулары және өзара әрекеттесулері, сондай-ақ сезімталдық талдаулары;

қолайсыз құбылыстар/қолайсыз реакциялар: деректерді басқару және қолайсыз құбылыстар/қолайсыз реакциялар туралы уәкілетті органға ақпарат беру. Зерттеудің белгілі бір дизайны үшін, мысалы жағдай-бақылау немесе ретроспективті когорталық зерттеулер сияқты, әсіресе электронды медициналық карта талдау деректері, жүйелі түрдегі қайта қаралулары –мета-талдауы бар, егер себеп-салдарлы байланысын жеке жағдайлар деңгейінде нақтылық дәрежесін бағалауды жүргізу мүмкін болмаса, көрсетілуі тиіс.

Талқылау:

Шешуші нәтижелер: зерттеу міндеттеріне қатысы бар шешуші нәтижелер; бұрын жүргізілген зерттеулер, нәтижелері ағымдағы алынған нәтижелерге келісіледі немесе қарама-қарсы болады; егер оны қолдануға болса, дәрілік препараттың пайда-қауіп арақатынасына нәтижелердің әсері.

Шектеулер: деректердің сапасына және тұтастығына әсер етуі мүмкін жағдайларды ескере отырып, зерттеуді шектеу, олардың әсерін ең төмен ету үшін пайдаланылатын тәсіл мен әдісінің шектелуі (мысалы, бағалау мәніне керекті деректер болмауы немесе толық болмауы), әлеуетті қате көздері және құбылыстардың валидациялануының дәл болмауы. Талқылау бағыт сияқты, сондай-ақ әлеуетті қате масштабы болуы тиіс.

Интерпретация: зерттеу нәтижелерінің интерпретациясы, міндеттерін, шектеулерін, талдау көптігін, ұқсас зерттеулер нәтижесін және басқа да тиісінше растауларды қоса.

Жинақталуы: зерттеу нәтижелерінің жинақталуы (сыртқы валидациялылығы).

Сілтемелер.

Басқа да ақпараттар: бұрын қарастырылмаған, зерттеудің спецификалық аспектілері туралы кез келген қосымша немесе қосалқы ақпарат.

Зерттеудің қорытынды есебінің түйіндемесінде зерттеудің әдістері мен нәтижелері туралы жинақталған ақпарат болуы тиіс, ол төмендегі форматта беріледі:

1) Тақырыпшалардың атауы, түйіндеме жасалған күнді қоса, бірінші автор бойынша аты және мәліметі;

2) Шешуші сөздер (зерттеудің негізгі сипаттамасын бейнелейтін бестен көп емес шешуші сөздер);

3) Негіздеме және алғышарттар;

4) Зерттеудің мақсаты және міндеттері;

5) Зерттеу жоспары;

6) Шарты;

7) Емделушілер және іріктеу көлемі;

8) Ауыспалы және деректер көзі;

9) Нәтижелері;

10) Талқылау (егер оны қолдануға болса, дәрілік препараттың пайда-қауіп арақатынасына зерттеу нәтижелерінің әсеріне бағаны қоса);

11) Тіркеу куәлігін ұстаушы;

12) Бас зерттеушінің аты және мәліметтері.

10.7. Автордың зерттеу нәтижелерін жариялауы

Егер зерттеулер толық немесе ішінара тіркеу куәлігі ұстаушысының қызметкері емес зерттеушілермен жүргізілсе немесе талданса, онда тіркеу куәлігі ұстаушысына алдын ала бас зерттеушімен жарияланым стратегиясын келісу ұсынылады. Деректердің авторлығына байланыссыз, бас зерттеуші зерттеулер

нәтижесі бойынша өздігінен жарияланымды дайындау мүмкіндігі болды, жарияланымның стратегиясын анықтау ұсынылады. Бұл жағдайда тіркеу куәлігі ұстаушысы қолжазбаға кірген нәтижелерді және олардың интерпретациясын қарастыруға, қолжазба басуға берілгенше түсініктеме беруге уәкілетті,тек жарияланымды негізсіз іркуден аулақ болу керек. Қолжазбаға өзгеріс енгізуге сұраным ғылыми негізделеді. Тіркеу куәлігі ұстаушысының құпиялылығы бар ақпараттарды жоюды сұрауға құқығы бар.

10.7.1. Зерттеулердің жарияланған нәтижелерін уәкілетті органдарға беру

Тіркеу куәлігі ұстаушысына аймағында дәрілік препарат тіркелген Қазақстан Республикасының уәкілетті органдарына мақалалардың қорытынды қолжазбасын жарияланымды баспада қабылдағаннан кейін екі апта ішінде беру ұсынылады.

10.8. Деректерді қорғау

Тіркеу куәлігі ұстаушысы және зерттеушілер емделушілердің жеке деректерін қорғау бойынша зерттеулер жүргізілетін аймағында Қазақстан Республикасының заңнамасын сақтайды. Тіркеу куәлігі ұстаушысы зерттеу бойынша барлық ақпараттармен оны дәл хабарлау, интерпретациялау және верификациялау мүмкін болатындай жұмыс істеуді және сақтауды қамтамасыз етеді, бұл арада емделушілердің медициналық картасының деректерінің құпиялылығы бұзылмайды.

10.9. Сапа жүйесі, аудиттер және тексерулер

Қауіпсіздігі бойынша мәселелерін зерттеу бойынша жүргізілетін интервенциялық емес ҚТКЗ (және негізінен кез келген интервенциялық немесе интервенциялық емес қауіпсіздігін тіркеуден кейін зерттеу) қауіпті басқару жоспарында (ҚБЖ) сипатталғандай ҚБЖ енгізіледі.

Егер ҚБЖ жоқ болған жағдай болса, қауіпсіздігін тіркеуден кейін зерттеудің деректері бар жаңа ҚБЖ әзірленеді. Барлық тиісті бөлімдерге/ҚБЖ модульдеріне зерттеу жүргізілуін, қауіпсіздіктің спецификациясын, фармакологиялық қадағалау жоспарын және қауіпті ең төмен ету жоспарын, сондай-ақ қаупті ең аз ету шараларының шолуын енгізе отырып, тиісті өзгерістер енгізіледі.

10.10. Қауіпті басқару жүйесіне әсері

Қауіпсіздігі бойынша мәселелерін зерттеу бойынша жүргізілетін интервенциялық емес ҚТКЗ (және негізінен кез келген интервенциялық немесе интервенциялық емес қауіпсіздігін тіркеуден кейін зерттеу) қауіпті басқару жоспарында (ҚБЖ) сипатталғандай ҚБЖ енгізіледі.

Егер ҚБЖ жоқ болған жағдай болса, қауіпсіздігін тіркеуден кейін зерттеудің деректері бар жаңа ҚБЖ әзірленеді. Барлық тиісті бөлімдерге/ҚБЖ модульдеріне зерттеу жүргізілуін, қауіпсіздіктің спецификациясын, фармакологиялық қадағалау жоспарын және қауіпті ең төмен ету жоспарын, сондай-ақ қаупті ең аз ету шараларының шолуын енгізе отырып, тиісті өзгерістер енгізіледі.

10.11. ҚТКЗ міндетті рәсімдері

ҚТКЗ Қазақстан Республикасында жүргізу мемлекеттік тіркеуге бірінші өтінім беруді бағалауда немесе тіркеуден кейінгі сатыда, егер тіркелген дәрілік препарат қауіпсіздігінің бейініне қатысты күмандану бар болса міндетті болып табылуы мүмкін. Уәкілетті органның бұл талабы тиісті түрде қауіпсіздіктің және тиімділігінің бейінін бағалау деректеріне негізделеді, жазбаша түрде бекітіледі және зерттеу міндеттеріне, оны жүргізудің және уақытша ұсыну аясына енгізіледі. Талаптарға сондай-ақ зерттеудің шешуші сипаты бойынша ұсыныстар да кіреді (мысалы, дизайн зерттеуі, шарты, әсері, аяқталуы, мақсатты популяция). Ұсынылатын әдістерге белсенді мониторинг әдісі (мысалы, белгілі бір клиникалық базадағы мониторинг, рецептуралық мониторинг, регистрлер), салыстырмалы бақылаушы интервенциялық емес зерттеулер (мысалы, когортты зерттеулер (мониторинг), кездейсоқ-бақылау типті зерттеу, жағдайлар зерттеулерінің сериясы және басқалары), клиникалық зерттеулер, тұтыну зерттеулері, фармакоэпидемиологиялық зерттеулер.

Тіркеуден кейінгі сатысында 30 күн ішінде ҚТКЗ жүргізуді тағайындағанда осы міндет туралы жазбаша хабарламаны алған бойында тіркеу куәлігінің ұстаушысы міндет қоюға жауап ретінде жазбаша негіздеме ұсыну мүмкіндігін сұрата алады. Мұндай негіздемелерді ұсыну үшін уәкілетті орган уақытша шектеулер белгілейді. Тіркеу куәлігінің ұстаушысы берген жазбаша негіздеме негізінде уәкілетті орган міндетті қайтып алады немесе растайды.

10.12. Интервенциялық емес ҚТКЗ бақылау

10.12.1. Тіркеу куәлігі ұстаушысының рөлі мен міндеттері.

Тіркеу куәлігі ұстаушысы зерттеулердің интервенциялық емес зерттеулердің критерийлеріне сәйкестігін қамтамасыз етеді.

Тіркеу куәлігі ұстаушысы ҚТКЗ қатысты фармакологиялық қадағалау бойынша өз міндеттерінің орындалуын, сондай-ақ оның аудиті, тексерулері және верификациясының мүмкіндігін қамтамасыз етеді.

10.12.2. Уәкілетті ұйым.

Тіркеу куәлігі ұстаушысы интервенциялық емес ҚТКЗ жүргізу міндеті анықталғаннан кейін зерттеу хаттамасын әзірлейді және оны уәкілетті ұйымға қарауына береді. Хаттама жобасы берілген күннен бастап 60 күн ішінде уәкілетті орган талап етілген өзгерістерді енгізуді ұсынатын жоба хаттамасын бекітетін, келісімнен бас тартылған немесе тіркеу куәлігі ұстаушысына зерттеудің клиникалық зерттеу саласындағы заңға сәйкес қызмет аумағына сай келетін клиникалық зерттеу екенін хабарлаушы есеп береді. Бас тарту төмендегі жағдайлардың бірінде сәйкессіздіктің ұқсас себебіне негізделеді:

зерттеу жүргізу дәрілік препараттың қозғалысына ықпал етеді деп саналады; және

зерттеу жоспары зерттеу міндеттерін орындамайды деп саналады.

Зерттеу тек уәкілетті орган жазбаша бекіту хаттамасын бергеннен кейін ғана басталауы мүмкін.

Зерттеу басталғаннан кейін кез келген елеулі өзгерістер олар енгізгенге дейін уәкілетті органға хаттамада беріледі. Уәкілетті орган бергенннен кейін 30 күн ішінде өзгерістер бағалауын орындайды және тіркеу куәлігі ұстаушысына олардың бекітілгені немесе қабылданбағаны туралы хабарлайды.

Зерттеу аяқталғаннан кейін тіркеу куәлігін ұстаушы жариялауға арналған зерттеу түйіндемесін қоса, зерттеу туралы қорытынды есепті, егер уәкілетті орган есеп беру уақытына қарай талаптардан бас тартуға жазбаша рұқсаттама ұсынбаса, деректерді жинағаннан кейін 12 айдан кешіктірмей уәкілетті ұйымға ұсынады. Уәкілетті ұйым тіркеу куәлігін ұстаушыға есепті бағалау нәтижелерін кейінгі беру арқылы қорытынды есептің қаралуын орындайды, оған тіркеу куәлігін ұстаушыға қосымша мәселелер енгізілуі мүмкін. Дәрілік препараттың пайда-қауіп арақатынасына алынған деректердің ықтималды әсер етуін бағалау және есепті қарастыру нәтижелері бойынша уәкілетті ұйым дәрілік препараттың уәкілетті статусына өзгерістер енгізу жөніндегі ұсынымдардың, оны қолдану жөніндегі ұсынымдардың немесе пайда қауіптен артқан кездегі дәрілік препаратты қолдануды қамтамасыз ету мақсатында басқа да тиісті шараларды қабылдаудың қажеттілігін анықтайды.

11. Қауіпсіздігі жөнінде ақпарат беру

11.1. Құрылымдар мен үдерістер

11.1.1. Қауіпсіздігі жөнінде ақпарат беру міндеттері

Қауіпсіздігі жөнінде ақпарат беру:

• уақтылы, ғылыми негізделген дәрілік препаратты пайдаланудың қауіпсіздігі мен тиімділігі жөніндегі ақпаратты беруге;

• тиісті жағдайларда медициналық практиканы (соның ішінде өзін-өзі емдеу практикасының) оңтайландыруға көмектесуге;

• орын алған практиканың және дәрілік препаратты пайдалану сипатының тәсілдерін өзгертуге;

• қауіптерді азайту бойынша жұмысты қолдауға;

• дәрілік препараттарды оңтайлы пайдалану жөніндегі дәйекті шешімдерді қабылдауға көмектесуге бағытталған.

Жоғарыда көрсетілгендерден бөлек, қауіпсіздігі жөніндегі тиісті ақпарат халықтың реттеуші жүйеге сенімділігін нығайтуға ықпал етеді.

11.1.2. Қауіпсіздігі жөнінде ақпарат беру қағидаттары

Қауіпсіздігі жөнінде ақпарат берудің төмендегі қағидаттарын қолдану керек:

Қауіпсіздігі жөнінде ақпарат беру қажеттілігі фармакологиялық қадағалау және қауіпті бағалау үдерісінің бір бөлігі болып табылатын қауіптерді басқару жөніндегі қызметті орындаған кезде қаралады.

Қауіпсіздігі жөнінде ақпаратты құру және алмасуға қатысатын түрлі тараптар арасында қызметті және өзара әрекет ету тиісінше үйлестіруді қамтамасыз ету керек (уәкілетті органдар, басқа да мемлекеттік органдар және тіркеу куәлігін ұстаушылар сияқты).

• Қауіпсіздігі жөніндегі ақпарат өзекті, сенімді және дұрыс мәліметтерді қамтиды және тиісті шаралар қабылдау мүмкіндігін қамтамасыз ету үшін қажетті мерзімде мақсатты аудиторияға беріледі.

Қауіпсіздігі жөніндегі ақпарат тиісті тілді пайдалану арқылы және бұл ретте дәлдікті және берілетін ақпаратқа сәйкестігін сақтай отырып, ақпараттағы білімдер мен қажеттіліктердің түрлі деңгейлерін ескере отырып, түрлі мақсатты аудиториялар үшін бейімделеді (мысалы, денсаулық сақтау саласындағы емделушілер мен қызметкерлер).

• Қауіптер жөніндегі ақпарат дәрілік препарат пайдасын жалпы бағалауды ескере отырып ұсынылады және күрделілігі, ауырлық дәрежесі, жағымсыз реакциялар жиілігі, оның даму қаупінің факторлары, басталу, қайтымдылық уақыты және мүмкін болса болжамды қалпына келу кезеңі туралы қолжетімді және өзекті мәліметтерді қамтиды.

Белгілі бір жағдайларда қауіпсіздігі жөніндегі ақпаратты ұсынған кезде бәсекелес қауіптерді, мысалы, емдеуден бас тарту сияқты қауіптерді ескеру керек.

Қауіптерді сипаттағанда және салыстырғанда барынша дәйекті сандық көрсеткіштерді, мысалы, тек салыстырмалы қауіптердің ғана емес абсолюттік қауіптердің көрсеткіштерін де пайдалану керек; қауіптерді салыстыру үшін өз сипаттамалары бойынша ұқсас топтар пайдаланылады. Сондай-ақ қауіптерді бағалауды графикалық ұсыну және/немесе пайда-қауіп арақатынасы сияқты ақпаратты ұсынудың басқа да тәсілдері пайдаланылады.

Қауіпсіздігі жөніндегі ақпаратты дайындаған кезде, әсіресе қауіпсіздігі жөнінде күрделі мәселелер бойынша ақпарат дайындаған жағдайда мүмкіндігінше алдын ала кеңес беру немесе медициналық қызметкерлерге немесе пациенттерге тест жүргізу керек.

Егер орынды болса, қауіпсіздігі жөнінде ақпараттандыру кейінгі ақпарат туралы мәліметтерді, мысалы , ұсынымдардағы кейінгі өзгерістерді, қауіпсіздігі жөніндегі мәселені шешуді қамтиды.

Мақсатқа сай және мүмкін болатын жерлерде қауіпсіздігі жөнінде ақпарат беру тиімділігін бағалау керек.

Қауіпсіздігі жөніндегі ақпарат дербес деректерді қорғау туралы талаптарға сәйкес ұсынылады.

11.1.3. Мақсатты аудиториялар

Уәкілетті орган мен тіркеу куәлігін ұстаушылар жүзеге асыратын қауіпсіздігі жөнінде ақпарат беру бағытталған негізгі мақсатты аудитория денсаулық сақтау жүйесінің қызметкерлері мен дәрілік препараттарды пайдаланатын емделушілер болып табылады.

Негізгі мақсатты аудиторияда денсаулық сақтау жүйесінің қызметкерлері негізгі рөл атқарады. Дәрілік препараттар қауіпсіздігінің аспектілері жөнінде тиімді ақпарат беру қауіпсіздігі жөнінде барынша өзекті мәліметтерді және жасалған ұсынымдарды ескере отырып оларға фармакотерапияны жүргізуге, сондай-ақ емделушілерге түсінікті және пайдалы мәліметтерді ұсынуға мүмкіндік береді, сол арқылы емделушілердің қауіпсіздігін қамтамасыз етуге және реттеуші жүйеге және денсаулық сақтау жүйесіне олардың сенімділігін арттыруға ықпал етеді.

Бұқаралық ақпарат құралдары да қауіпсіздігі жөніндегі ақпарат үшін мақсатты аудитория болып табылады. Бұқаралық ақпарат құралдарының емделушілерді, денсаулық сақтау жүйесінің қызметкерлерін және халықтың көп бөлігін қамту қабілеті дәрілік препараттар туралы жаңа және маңызды ақпаратты таратудың маңызды факторы болып табылады. БАҚ арқылы қауіпсіздігі жөніндегі ақпаратты тарату қоғамның қабылдауына әсер етеді және сондықтан БАҚ-тың қауіпсіздік жөніндегі ақпаратты басқа дереккөздерден, мысалы, тіркеу куәлігін ұстаушылардан алатын ақпаратқа қосымша ретінде тікелей уәкілетті органнан алуы маңызды.

11.1.4. Қауіпсіздігі жөніндегі ақпараттың мазмұны

11.1.2. берілген қағидаттарды назарға ала отырып, қауіпсіздігі жөніндегі ақпарат мыналарды қамтиды:

қолданудың кез келген жағдайында дәрілік препараттың пайда-қауіп арақатынасына әсер ететін кез келген тіркелген дәрілік препарат туралы пайда болған маңызды мәліметтер;

мақсатты аудиторияға түсінікті нысанда қауіпсіздігі жөнінде ақпарат беру шараларын бастау себептері ;

соларға қатысты ақпарат беру орындалатын қауіпсіздігі жөніндегі мәселемен байланысты денсаулық сақтау жүйесінің қызметкерлері мен емделушілерге арналған барлық қажетті ұсынымдар;

қолдануға болатын жағдайларда қауіпсіздігі жөніндегі ақпаратты беру бойынша тіркеу куәлігін ұстаушы мен уәкілетті орган арасында келісімге нұсқау;

дәрілік препарат туралы ақпаратта барлық ұсынылған өзгерістер туралы мәліметтер (мысалы, медициналық қолдану жөніндегі нұсқаулықта немесе қосымша парақта;

библиографиялық тізім немесе тиісті жағдайларда ақпарат берілетін қауіпсіздік аспектілері бойынша барынша нақты ақпарат табуға болатын дереккөздерге сілтемелер;

тиісті жағдайларда өздігінен мәлімдеуге арналған жүйе арқылы ұлттық уәкілетті органға күмәнді жағымсыз реакциялар туралы хабарлау қажеттілігі жайлы ескерту болуы тиіс.

Қауіпсіздігі жөніндегі ақпарат жаңылыстырмауы тиіс және объективті түрде ұсынылуы тиіс. Қауіпсіздігі жөніндегі ақпаратта дәрілік препаратты жарнамалау және оның ілгерілеуіне бағытталған басқа да ақпарат берілуі мүмкін қандай да бір материалдар мен хабарламалар пайдаланылмайды.

11.1.5. Қауіпсіздігі жөнінде ақпарат беру тәсілдері

Қауіпсіздігі жөнінде ақпарат берген кезде мақсатты аудиторияларға қол жеткізу және олардың артып келе жатқан қажеттіліктерін қанағаттандыру үшін ақпарат берудің түрлі құралдарының бүкіл спектрін пайдалану керек. Түрлі коммуникация құралдары мен пайдаланылуы мүмкін ақпарат беру арналары төменде 11.1.5.1.-11.1.5.5 бөлімдерінде егжей-тегжейлі қарастырылады.

11.1.5.1. Денсаулық сақтау жүйесінің қызметкерлеріне тікелей жүгіну

Денсаулық сақтау жүйесінің қызметкерлеріне тікелей жүгіну деп осы нұсқаулықта тіркеу куәлігін ұстаушылардың немесе уәкілетті органның, уәкілетті ұйымның тікелей денсаулық сақтау жүйесінің қызметкерлеріне қауіпсіздік жөнінде жаңа деректерге сәйкес дәрілік затқа қатысты олардың тәжірибесіне бейімделу немесе белгілі бір әрекет жасау қажеттілігі туралы оларға хабарлау мақсатында қауіпсіздік жөнінде маңызды ақпарат беруі танылады. Денсаулық сақтау жүйесінің қызметкерлеріне тікелей жүгіну денсаулық сақтау жүйесінің қызметкерлерінің сұрақтарына жауап немесе қауіптерді азайту бойынша дағдылы қызмет аясында оқыту материалдары болып табылмайды.

Тікелей жүгінуге арналған ақпараттық материалды жасау тіркеу куәлігін ұстаушы мен уәкілетті орган арасында ынтымақтастықты болжайды. Тіркеу куәлігін ұстаушы денсаулық сақтау жүйесінің және ақпараттандыру жоспарының қызметкерлеріне тікелей жүгіну үшін ақпараттық материалдың мазмұнына қатысты уәкілетті ұйымның мақұлдауын алады. Уәкілетті ұйым мен тіркеу куәлігін ұстаушылар арасындағы келісім тіркеу куәлігін ұстаушының ақпараттық материалдарды тарату басталғанға дейін жүргізіледі. Уәкілетті ұйымның мақұлдауын мақсатты аудиторияны және ақпаратты тарату кестесін қоса, ақпараттың мазмұны мен ақпараттың жоспарына қатысты алу керек. Тіркеу куәлігін ұстаушыға ақпараттық материалдың мазмұны мен ақпараттандыру жоспарына қатысты уәкілетті ұйымның ескертулеріне пікір білдіру үшін кемінде екі жұмыс күнін бөлу қажет.

Денсаулық сақтау жүйесінің қызметкерлеріне тікелей жүгіну үшін ақпарат беру қажет бір әсер етуші затқа бірнеше тіркеу куәлігін ұстаушы болғанда хабарлама бірыңғай келісілген сипатқа ие болады.

Тікелей жүгіну үшін ақпаратты дайындаған кезде оларға ұсынылған ақпараттың пайдалы және мақсатты аудиторияға бейімделген болатынына кепілдік беру үшін мүмкіндігінше тиісті жағдайларда денсаулық сақтау ұйымдарын немесе ғылыми қоғамдарды тарту ұсынылады.

Денсаулық сақтау жүйесінің қызметкерлеріне тікелей жүгіну қауіптерді басқару жоспарының қауіптерді азайту қосымша шаралары ретінде қолданылуы мүмкін.

Денсаулық сақтау жүйесінің қызметкерлеріне тікелей жүгіну дәрілік препаратқа қатысты күтпеген шараларды қабылдау немесе бұрыннан бар практиканы өзгерту қажеттілігі туындаған келесі жағдайларда қолданылады: дәрілік препараттың қауіпсіздік бейіні өзгеруіне байланысты мемлекеттік тіркеу туралы куәлікті тоқтату немесе жою; қолданылуындағы, жаңа қолдануға болмайтын жағдайлардағы немесе дәрілік препараттың қауіпсіздік бейіні өзгеруіне байланысты ұсынылатын дозалардағы өзгерістерді шектеу себептері бойынша дәрілік препаратты қолдану жөніндегі ұсынымдардағы маңызды өзгерту; қолжетімділікті шектеу немесе дәрілік препарат өндірісін тоқтату, бұл медициналық көмек көрсету жүйесіне жағымсыз әсер етуі мүмкін.

Денсаулық сақтау жүйесінің қызметкерлеріне тікелей жүгіну қажеттілігі қаралатын жағдайлар: дәрілік препаратты қолдану жөніндегі ұсынымдарында жаңа маңызды сақтандырулардың немесе жаңа ерекше нұсқаулардың пайда болуы; бұрын белгісіз қауіптің анықталғаны туралы жаңа деректер, сондай-ақ белгілі қауіптің ауырлық дәрежесі немесе жиілігінің өзгерістері; дәрілік препараттың бұрын есептелгендей тиімді еместігі туралы дәйекті деректердің пайда болуы; жағымсыз реакциялардың дамуын немесе басуды болдырмау жөніндегі жаңа ұсынымдар немесе медициналық қателіктер қаупін төмендету немесе шамадан тыс қолдануды болдырмау бойынша ұсынымдар; маңызды әлеуетті

қауіптерді тұрақты бағалау нәтижелері жөніндегі ақпарат, белгілі бір сәтте реттеу шараларын қабылдау үшін жеткіліксіз болып табылатын қолжетімді деректер (бұл жағдайда клиникалық практикада қауіпсіздігі жөніндегі мәселелерді мұқият мониторингілеуге, жағымсыз реакциялар туралы хабарламалар ұсынуға тікелей көмек көрсетуді, сондай-ақ әлеуетті қауіпті азайту шаралары бойынша хабарлауды қамтамасыз ету керек).

Уәкілетті орган денсаулық сақтау жүйесінің қызметкерлеріне тікелей жүгіну үшін тікелей ақпарат таратуға немесе тіркеу куәлігін ұстаушыдан уәкілетті орган мұны дәрілік препаратты ары қарай қауіпсіз және тиімді пайдалануға қажетті деп санаған жағдайда денсаулық сақтау жүйесінің қызметкерлеріне тікелей жүгіну үшін ақпаратты дайындауды, келісуді және таратуды сұрауға құқылы.

Уәкілетті орган денсаулық сақтау жүйесінің қызметкерлеріне тікелей жүгіну үшін ақпараттық материалдың ақырғы нұсқасын жариялауды қамтамасыз етеді. Уәкілетті орган, қажет болғанда денсаулық сақтау жүйесінің қызметкерлері мен тиісті ұйымдар арасында қауіпсіздігі жөнінде қосымша хабарламаның шығарылуын және ақпараттық материалдың таратылуын қамтамасыз етеді.

11.1.5.2. Маман еместерге арналған ақпарат

Қарапайым (кәсіби емес) тілмен жазылған ақпараттық материал (мысалы, сұрақ және жауап форматында) емделушілер мен халыққа қауіпсіздігі жөніндегі мәселелерге қатысты реттеу шаралары мен ғылыми деректерді жалпы ұғынуға көмектеседі. Кәсіби емес тілдегі құжаттарда қауіпсіздігі жөніндегі мәселелерге қатысты денсаулық сақтау жүйесінің қызметкерлері мен емделушілер үшін қауіптерді азайту жөніндегі уәкілетті органның ұсынымдары мен кеңестері туралы хабарлауды қамтамасыз етеді және тиісті анықтамалық ақпаратпен қатар жүреді.

Уәкілетті орган маман еместер үшін ақпаратты ұлттық медициналық интернет-порталда жариялайды және оны тиісті тараптар арасында, мысалы емделушілер мен денсаулық сақтау ұйымдары арасында қосымша таратады.

Мүмкіндігінше емделушілер мен денсаулық сақтау жүйесі қызметкерлерін олардың ұсынып отырған ақпараты мақсатты аудитория үшін пайдалы және бейімделген болатынын кепілдендіре отырып, кәсіби емес тілде құжаттарды дайындау үдерісіне қатысуға тарту ұсынылады.

11.1.5.3. Баспасөздегі ақпарат

Баспасөзде жарияланған ақпаратқа мыналар жатады: баспасөз-хаттамасы және баспасөз-конференциялары, олар бірінші кезекте журналистерге арналған.

Уәкілетті орган, қажет жағдайда баспасөз-хаттамасын уәкілетті органның сайтында олардың жариялануына қосымша ретінде тікелей журналистерге жолдай алады, бұл уәкілетті органның ғылыми баға беруіне сәйкес келетін журналистерге тікелей ақпарат алуға мүмкіндік береді. Бұқаралық ақпарат құралдарымен өзара әрекет ету барынша ауқымды аудиторияны қамтуға маңызды тәсіл болып табылады, сондай-ақ реттеуші жүйеге сенімді нығайтуға ықпал етеді.

Тіркеу куәліктерін ұстаушылар, қажет жағдайда уәкілетті орган қабылдаған барлық шараларға сілтемесімен қауіпсіздік жөніндегі мәселе бойынша өз ұстанымын көрсете отырып баспасөз-хаттамасын жариялайды. Орындалатын тиісті шолулар тіркеу куәлігін ұстаушы ұсынған кез келген ақпаратта көрсетілуі тиіс.

Баспасөз-хаттамаларын журналистерден басқа денсаулық сақтау жүйесінің қызметкерлері, емделушілер мен халық сияқты басқа да оқырмандар оқитындықтан, онда қауіпсіздік жөніндегі осы мәселеге қатысы бар ақпараттық материалдарға сілтеме жасау керек. Денсаулық сақтау жүйесінің қызметкерлеріне тікелей хабарлама дайындалған жағдайда медицина қызметкерлері емделушілердің қойған сұрақтарына жауап беруге дайын болуы үшін денсаулық сақтау жүйесінің қызметкерлеріне жариялауға дейін немесе жарияланыммен немесе баспасөз-хаттамасын таратумен бірге бір мезгілде хабарлау керек.

Егер қауіпсіздік жөніндегі мәселе бұқаралық ақпарат құралдары үшін қаты қызығушылық туғызса немесе халық денсаулығы үшін маңызды мәселе бойынша көп жоспарлы және күрделі ақпаратты халыққа жеткізу қажет болғанда уәкілетті орган қоғамды ақпараттандырудың тиімді әдісі ретінде журналистермен баспасөз-конференциясын өткізу мәселесін қарауы мүмкін.

11.1.5.4. Веб-сайт

Веб-сайт халықты ақпараттандырудың маңызды құралы болып табылады (емделушілер мен денсаулық сақтау жүйесінің қызметкерлерін қоса). Уәкілетті орган, сондай-ақ тіркеу куәлігін ұстаушылар олар бақылап отыратын веб-сайтта жарияланған қауіпсіздігі жөніндегі маңызды ақпараттың

	пайдаланушыларға жеңіл қолжетімді және түсінікті болып табылуын қамтамасыз етеді. Сайттардағы ақпарат ұдайы жаңартылып отыруы тиіс, ал кез келген ескірген ақпарат осылай белгіленуі немесе алынып тасталуы тиіс. 11.1.5.5. Интернет-коммуникациялардың басқа құралдары Қауіпсіздігі жөніндегі ақпарат басқа да веб-қосымшалар арқылы Интернетте таралуы тиіс. Барынша жаңа, жылдамдығы жоғары байланыс арналарын пайдаланған кезде берілетін ақпараттың дәлдігін бұзуға жол бермеу үшін қажетті шараларды қабылдау керек. Коммуникациялық практикада түрлі мақсатты аудиториялар пайдаланатын пайда болып жатқан жаңа коммуникация құралдарын ескеру керек. 11.1.5.6. Ақпараттық хаттар мен бюллетеньдер Ақпараттық хаттар мен бюллетеньдер дәрілік препараттар мен олардың қауіпсіздігі мен тиімділігі туралы жаңа ақпаратты ұдайы ұсынуға арналған. Ақпарат берудің осы механизмдерінің көмегімен веб-қосымшаларды және басқа да қолжетімді құралдарды пайдалана отырып, уәкілетті органдар ауқымды аудиторияны қамти алады. 11.1.5.7. Халықтың сұранымына берілетін жауаптар Уәкілетті орган және тіркеу куәлігін ұстаушылар дәрілік препараттар туралы жеке азаматтардың сұранымдарына қолданыстағы назар аудару жүйесінің болуын қамтамасыз етеді. Жауаптарында ашық қолжетімділіктегі ақпарат болуы және емделушілер мен денсаулық сақтау жүйесінің қызметкерлері үшін уәкілетті орган ұсынған тиісті ұсынымдар болуы тиіс. Сұрақтар жеке емдеу бойынша кеңестерге қатысты болса, емделушіге денсаулық сақтау жүйесінің мамандарына жүгінуді ұсыну керек. 11.1.5.8. Басқа да ақпарат беру құралдары Жоғарыда қарастырылған ақпарат беру тәсілдерінен бөлек қауіпсіздік жөніндегі ақпарат берудің ғылыми журналдардағы және кәсіби ұйымдардың журналдарындағы жарияланымдар сияқты басқа да құралдары мен арналары бар. Пациенттерге арналған жадынамалар немесе денсаулық сақтау жүйесінің қызметкерлеріне арналған нұсқаулықтар сияқты қауіптерді басқару саласында пайдаланылатын ақпараттандыру тәсілдері осы Стандарттың 12-бөлімінде қарастырылады. 11.1.6. Қауіпсіздік жөніндегі ақпараттың тиімділігі Берілетін ақпаратты мақсатты аудитория ойластырылғандай қабылдап, түсінген кезде және мақсатты аудитория ақпаратқа тиісті шараларды қабылдай отырып назар аударғанда қауіпсіздік жөніндегі ақпарат тиімді болып саналады. Ақпараттың тиімділігін бағалау үшін нақты параметрлерге (көрсеткіштерге) негізделген тиісті механизмдер қолданылады. Орындалған тиімділікті бағалау негізінде қорытынды шығарылуы, ақпарат беру бойынша ары қарайғы қызмет жөніндегі артықшылықтар анықталуы, сондай-ақ қажет болғанда құралдарды бейімдеу және мақсатты аудиторияның қажеттіліктеріне сәйкестікке бағытталған практикалар орындалуы тиіс. Қауіпсіздік жөніндегі ақпараттың осы Стандарттың 11.1.2. тармағының талаптарына сәйкестігін анықтау үшін зерттеуге негізделген тәсілді пайдалану керек. Осы тәсілді қолданған кезде түрлі нәтижелер, соның ішінде мінез-құлық, қатынастар және білім салыстырылуы мүмкін. Тіркеу куәлігін ұстаушылар қауіпсіздік жөніндегі мәселелер бойынша медицина қызметкерлеріне тікелей ақпарат беру тиімділігін тиісті бағалауды қамтамасыз етеді. Тіркеу куәлігін ұстаушылар алынған тікелей ақпарат беру тиімділігін бағалау нәтижелері, сондай-ақ кез келген анықталған қиындықтар (мысалы, қабылдаушылар тізіміне немесе мерзіміне және тарату механизмдеріне қатысты мәселелер) туралы уәкілетті органға хабарлайды. Тиісті түзету және ескерту шаралары денсаулық сақтау жүйесінің қызметкерлеріне тікелей жүгіну тиімділігінің жеткіліксіздігін анықтаудың барлық жағдайларында қабылданады. 11.1.7. Қауіпсіздік жөнінде ақпарат беру сапасы жүйесіне қойылатын талаптар Осы Стандарттың 2-бөлімінде берілген қауіпсіздік жөнінде ақпарат беру сапасы жүйесіне қойылатын талаптарға сәйкес қауіпсіздік жөнінде ақпарат берудің осы Стандарттың 11.1.2 тармағында белгіленген қағидаттарға сәйкестігін қамтамасыз ететін тиісті рәсімдердің болуы талап етіледі. Сапаны бақылау нысаны болып табылатын қауіпсіздік жөніндегі берілетін ақпаратқа қатысты бақылау рәсімдерін орындау және құжаттау қамтамасыз етілуі тиіс.
12.	**Қауіпті азайту шаралары**

12.1. Кіріспе

Қауіпті азайту шаралары жағымсыз реакциялардың дамуын болдырмауға, жағымсыз реакциялардың даму жиілігін немесе ауырлық дәрежесін төмендетуге, сондай-ақ дәрілік препаратқа жағымсыз реакциялар дамығанда емделушіге жағымсыз салдарлардың әсер етуін азайтуға бағытталған әрекеттер болып табылады.

Осы модульге енгізілген қауіптерді азайту шаралары қауіптерді азайту жүйесіне қойылатын талаптардың негізгі бөлігінің контексінде қарастырылуы тиіс (осы нұсқаулықтың 6 бөлімі).

Қауіпті азайту шаралары қауіптерді азайтудың дағдылы шараларын немесе қауіптерді азайтудың қосымша шараларын қамти алады. Қауіптерді азайтудың дағдылы шаралары барлық дәрілік препараттарға қолданылады және осы Стандарттың 6-бөлімінде егжей-тегжейлі сипатталған. Қауіпсіздік жөніндегі көптеген мәселелер қауіптерді азайтудың дағдылы шараларымен тиісінше басқарылуы мүмкін, алайда кейбір қауіптерге қатысты қауіптерді азайтудың дағдылы шаралары жеткіліксіз болуы мүмкін және қауіптерді тиісінше басқаруды қамтамасыз ету және/немесе дәрілік препараттың қауіп-пайда арақатынасын жақсарту үшін қауіптерді басқарудың қосымша шаралары жүргізіледі. Бұл бөлімде қауіптерді басқарудың қосымша шараларын қолдану және қауіптерді азайту құралдарын таңдау жөніндегі нұсқаулық бар.

Қауіптерді азайту шаралары қауіпсіздік жөніндегі спецификацияда берілген қауіпсіздік жөніндегі мәселелер негізінде анықталады. Қауіпсіздік жөніндегі әр мәселені жекелеген тәртіпте қарау керек, қауіптерді азайтудың барынша мақсатқа сай шараларын таңдаған кезде әлеуетті жағымсыз реакциялардың маңыздылығын, олардың ауырлық дәрежесін, қайтымдылығын немесе қауіптерді азайтуға қажетті клиникалық әсерлерін, дәрілік препараттың қолданылуын, енгізу жолы мен тәсілін, мақсатты популяцияларды және дәрілік препарат қолданылатын денсаулық сақтау мекемелерінің типтерін ескеру керек. Қауіпсіздік жөніндегі мәселе қауіптерді азайту жөніндегі біреуден көп шарада жіберілуі, ал анықталған қауіптерді азайту шарасы қауіпсіздік жөніндегі біреуден көп мәселеге қолданылуы мүмкін.

Тіркеу куәлігін ұстаушы уәкілетті ұйыммен келісілген қауіптерді басқару жоспарына енгізілген немесе мемлекеттік тіркеу шарттары ретінде тұжырымдалған қауіптерді азайту шараларын орындауды тиісінше бақылауды қамтамасыз етеді.

Уәкілетті орган қауіптерді басқару жоспарына енгізілген немесе мемлекеттік тіркеу шарттары ретінде тұжырымдалған қауіптерді азайту шараларын енгізу және іске асыру нәтижелеріне бақылау жүргізеді.

12.2. Құрылымдар мен үдерістер

12.2.1. Жалпы қағидаттар

Қауіптерді азайту шараларының мақсаты бүкіл өмірлік цикл бойына дәрілік препаратты қауіпсіз және тиімді пайдалануды оңтайландыру болып табылады. Дәрілік препараттың пайда-қауіп арақатынасы қауіптерді және жағымсыз реакциялар салдарының ауырлық дәрежесін азайту, сондай-ақ емделушілерді мақсатты іріктеу және/немесе шығару арқылы пайданы оңтайландыру арқылы немесе емдеуді мұқият мониторингілеу (мысалы, қабылдаудың спецификалық сызбасы, тиісті зертханалық мониторинг, емделушілерді кейінгі бақылау және т.б.) арқылы қамтамасыз етіледі. Қауіптерді азайту шаралары белгілі бір емделуші үшін оңтайлы дәрілік препаратты, оңтайлы дозада, қажетті уақытта дәрілік препаратты тағайындау және емделушіні емдеу бойынша тиісінше дайындығы бар маманның ұсынуына, сондай-ақ сенімді ақпаратпен және тиісті бақылау жүргізгенде кепілдік беру мақсатында медициналық практикада дәрілік препаратты оңтайлы пайдалану жөніндегі нұсқаулық болып табылады.

Қауіптерді азайтудың қосымша шаралары ретінде пайдаланылатын әртүрлі әдістер бар. Дәрілік препараттар айналымын реттейтін бұл бөлім үздіксіз даму сатысында және қолда бар әдістер жаңасымен, соның ішінде интернет-технологиялардың барынша кең пайдаланылуына бағытталғандарымен толықтырылады.

Қауіптерді азайту бойынша қосымша шараларды сәтті жүзеге асыру барлық мүдделі тараптардың, соның ішінде тіркеу куәліктерін ұстаушылардың, емделушілердің және денсаулық сақтау жүйесі қызметкерлерінің үлес қосуын талап етеді.

Қауіптерді азайту бойынша қосымша шаралар спецификалық қауіптерді азайтудың және/немесе пайда-қауіп арақатынасын оңтайландырудың жалпы мақсатына сәйкес келетін белгілі бір мақсаттың нақтылығын қамтамасыз етеді. Нақты мақсаттар мен негізгі сатылары бар алға қойған мақсатқа қол

жеткізуді бағалаудың алдын ала анықталған параметрлері қауіптерді азайтудың қосымша шараларын әзірлеу барысындағы нұсқаулық болып табылады. Енгізу сатысындағы сияқты үдеріс кезіндегі және орындау аяқталғаннан кейінгі тиімділікте де алдын ала анықталған параметрлер бойынша тиісті мониторингілеуді қамтамасыз етеді. Дәрілік препараттың пайда-қауіп арақатынасын сипаттау, дәрілік препараттың емдік маңыздылығы, мақсатты популяция және қауіптерді азайту үшін қажетті клиникалық әсер бар контексінде қауіпсіздік жөніндегі мәселелерді сипаттау қоғам денсаулығын қорғау жөнінде қажетті нәтижелерге қол жеткізуді қамтамасыз ету мақсатында қауіптерді азайту шараларын енгізу стратегияларын және қауіптерді азайту құралдарын/әдістерін таңдаған кезде ескеру қажет факторлар болып табылады. Қауіптерді азайтудың іске асырылатын шараларының тиімділігін ұдайы аралық бағалауды орындау олардың тиімділігінің жеткіліксіздігін уақытында анықтауға және тиісті түзету шараларын енгізуге бағытталған.

Қауіптерді азайту жоспары қауіптерді басқару жоспарының құрамдас бөлігі болып табылады. Қауіптерді азайту жоспары төмендегі бөлімдерді қамтиды:

1) Қауіптерді азайту бойынша қосымшаларды енгізу қажеттілігін негіздеу (белгілі бір қауіпсіздік мәселелеріне байланысты): бұл бөлімде ұсынылған шаралардың әрқайсысы бойынша нақты мақсаттарды қамтитын қауіптерді азайту бойынша ұсынылған қосымша шараларды тұжырымдалған негіздемесі келтіріледі. Ұсынылып отырған қауіптерді азайтудың қосымша шарасы қауіпсіздік жөніндегі нақты мәселеге бағытталатынына нақты сипаттама келтіріледі;

2) Қауіптерді азайтудың қосымша шараларын сипаттау: бұл бөлімде пайдаланылатын құралдар/әдістердің және ішіндегі негізгі элементтердің сипатталуын қоса, қауіптерді азайтудың таңдалған қосымша шараларының сипаттамасы ұсынылады;

3) Орындалу жоспары: бұл бөлімде қауіптерді азайтудың қосымша шараларын орындау жөніндегі ұсыныстардың егжей-тегжейлі сипаттамасы ұсынылады (мысалы, араласулар сипаттамасы, мақсатты аудитория туралы егжей-тегжейлі ақпарат, білім беру бағдарламаларын жүргізу және/немесе білім беру құралдарын тарату жоспары және/немесе егер қолдануға жарамды болса аталған шараларды басқа да тіркеу куәлігін ұстаушылармен үйлестіру механизмі);

4) Бағалау жоспары: бұл бөлімде жоспарланған үдеріс тұрғысынан және қорытындыларға әсер етудің жалпы көрсеткіштері (мысалы, қауіптерді төмендету) тұрғысынан алып қарағанда қауіптерді азайтудың қосымша шараларының тиімділігін бағалау жөніндегі негізгі сатылары бар егжей-тегжейлі жоспар ұсынылады.

12.2.2. Қауіптерді азайту шаралары

Қауіптерді азайтудың қосымша шаралары олар дәрілік препаратты қауіпсіз және тиімді пайдалану шарты ретінде бағаланған жағдайда ұсынылады. Ұсынылып отырған қауіптерді азайтудың қосымша шаралары ғылыми дәйекті болуы тиіс, тиісті біліктілігі бар мамандар әзірлеуі және ұсынуы тиіс.

Қауіптерді азайтудың қосымша шараларының түрлі мақсаты, дизайны, мақсатты аудиториясы және күрделілігі болуы мүмкін. Бұл шаралар дәрілік препаратты қолдану пайдасы қауіптен асатын тиісті емделушілерді таңдаудың тиісті рәсімдерін қамтамасыз ету мақсатында және маңызды қауіптерді бақылауға қатысы бар емді тиісінше мониторингілеуді және/немесе ол дамыған жағдайда жағымсыз реакцияларды тиісінше басқаруды қамтамасыз ету мақсатында дәрілік препаратты қолдануға болмайтын емделушілер үшін ерекшелік ретінде пайдаланылуы мүмкін. Қосымша медициналық қателік қаупіне қатысты және/немесе медициналық қолдану жөніндегі нұсқаулықта немесе заттаңбадағы ақпаратта дәрілік препарат туралы ақпарат беру арқылы ғана осы мақсатқа қол жеткізу іс жүзінде жүзеге асырылмайтын жағдайда дәрілік препараттың тиісінше тағайындалуын қамтамасыз ету мақсатында қауіптерді азайтудың спецификалық шаралары әзірленуі мүмкін.

Егер қауіптерді азайтудың қосымша шараларына сұраным берілсе, сұраным үшін дәйектеме құжатпен ресімделуі, сондай-ақ қауіпсіздік жөніндегі нақты мәселелердің нұсқауы жасалуы және орындалу және бағалау сатыларының егжей-тегжейлі жоспарлануы ұсынылуы тиіс.

Қауіптерді азайтудың қосымша шаралары төмендегілерді қамтиды:

1) білім беру бағдарламасы;

2) бақыланатын қолжетімділік бағдарламасы;

3) қауіптерді азайту жөніндегі басқа да шаралар.

12.2.2.1. Білім беру бағдарламасы

Білім беру бағдарламасында пайдаланылуы мүмкін қауіптерді азайтудың көптеген қосымша құралдары/әдістері медициналық қолдану жөніндегі нұсқаулықта және қосымша парақта жазылған ақпаратты ұсыну арқылы мақсатты ақпарат беруге негізделген. Кез келген білім беру материалы қауіптерді азайтудың белгіленген мақсаттарына жетуге және дәл және нақты ақпаратты қамтуға бағытталған.

Білім беру бағдарламасының мақсаты қауіптерді азайту бағытындағы емделушілердің және денсаулық сақтау жүйесі қызметкерлерінің әрекеттеріне оң әсер ету арқылы дәрілік препаратты қолдануды оңтайландыру болып табылады. Білім беру материалдары мақсатты білім беруге арналған іс жүзінде орындалатын және қолданыстағы ұсынылған болатын ұсынысқа және осы шараны қолдану маңызды қауіпті азайту үшін және/немесе пайда-қауіп арақатынасын оңтайландыру үшін маңызды және елеулі болып саналатынына қарай әзірленеді. Білім беру бағдарламасының контексінде пайдаланылатын білім беру құралдарының бірнеше түрлі мақсатты аудиториялары болуы мүмкін, қауіпсіздік жөніндегі біреуден көп мәселеге бағытталуы және құралдардың біріктірілімін және бұқаралық ақпарат құралдарын (қағаз тасымалдағышта, аудио, видео, Интернет, жеке оқыту) пайдалану арқылы берілуі мүмкін. Қолжетімділікті қамтамасыз ету мақсатында, соның ішінде ақпарат беру құралы істен шыққан немесе Интернетке кіру мүмкін болмаған жағдайда форматтар ауқымында беру ұсынылады.

Кез келген білім беру материалдарының мазмұны медициналық қолдану жөніндегі нұсқаулық және қосымша парақ сияқты дәрілік препаратқа қолданыстағы мақұлданған ақпаратпен сәйкестігі қамтамасыз етіледі. Мазмұнына тікелей немесе бүркемеленген жарнама элементтері кірмейді. Білім беру материалдарының басты екпіні дәрілік препараттарға қатысы бар қауіптерге және қауіптерді азайтудың қосымша шараларын қажет ететін қауіптерді басқаруға түседі.

Кез келген білім беру бағдарламасы жарнамалық әрекеттерден толық бөлінеді, ал білім беру бағдарламалары арқылы алынған дәрігерлер мен емделушілердің байланысу ақпараттарын жарнамалық мақсатта қолданылмайды.

Төменде сипатталған білім беру құралдарын жеке тәртіпте немесе қауіпті қосымша азайту мақсатында білім беру бағдарламасын әзірлеген кезде біріктірілімде қарастырылады.

12.2.2.1.1. Білім беру құралдары

Білім беру құралдарының нақты анықталған бағыты болуы және қарастырылатын мәселе бойынша қауіпті бір мағыналы анықтауды, осындай қауіптерді азайту мақсатында денсаулық сақтау жүйесінің қызметкерлері және/немесе емделушілер қабылдағуы тиіс аталған қауіптің (-тердің) және нақты әрекеттердің сипаттамаларын қамтуы тиіс. Бұл ақпараттың назары қауіптерді азайту тұрғысында қауіпсіздік жөніндегі спецификалық мәселелерге қатысы бар нақты анықталған әрекеттерге аударылады және оған қауіпсіздік жөніндегі мәселеге тікелей қатысы жоқ және медициналық қолдану жөніндегі нұсқаулықта немесе қосымша парақта тиісінше ұсынылған ақпарат кірмейді. Білім беру құралдарына/әдістерге енгізуге арналған ақпарат элементтері мыналарды қарастырады:

пациенттің таңдауын, маңызды таңдаулы қауіптерді азайтуға бағытталған бақылау мен мониторингілеуді қоса, дәрілік препаратты тағайындау жөніндегі нұсқаулық;

осындай қауіптерді басқару жөніндегі нұсқаулық (денсаулық сақтау жүйесінің қызметкерлері, пациенттер немесе күтімді жүзеге асыратын адамдар үшін);

белгілі бір қауіпті сипаттау үшін ерекше қызығушылық тудыратын анықталған жағымсыз реакциялар туралы ақпарат ұсыну жөніндегі нұсқаулық.

1) денсаулық сақтау жүйесінің мамандарына арналған білім беру құралдары/әдістері

Денсаулық сақтау жүйесінің қызметкерлері үшін кез келген білім беру құралының/әдісінің мақсаты төмендегілерді қоса, дәрілік препараттармен және қауіптерді азайту жөніндегі қосымша шараларды қажет ететін спецификалық қауіптермен байланысты қолдану (жасау керек) және/немесе қолдануға болмайтын (жасауға болмайды) және/немесе сақтандырулар (жағымсыз реакцияларды қалай басқаруға болады) жөніндегі ұсынымдардың спецификалық аспектілерін беру болып табылады:

1. емделушілерді таңдау;

2. емдеу әдістемесі, дозалау режимі, бақылау және мониторинг жүргізу;

3. арнайы әкімшілік рәсімдері немесе дәрілік препаратты босату;

4. емделушілерге берілуі тиіс егжей-тегжейлі ақпарат.

Білім беру құралдарының/әдістерінің форматын таңдау ұсынылатын ақпаратқа байланысты. Мысалы, егер жеке емделушіге рецепт жазып беру алдында белгілі бір мөлшердегі әрекеттерді жасау керек

болса, онда қолайлы формат бақылау парағы болуы мүмкін. Брошюра форматы жағымсыз реакцияларды ерте анықтау және басқаруға баса назар аудара отырып, мамандардың нақты қауіптерді сезінуі үшін барынша қолайлы болуы мүмкін, ал плакаттар пайдалы емдік нұсқаулықтарды немесе дәрілік препаратты қабылдау сызбаларын қамтуы мүмкін. Бағытталуына, ақпараттың көлеміне, мақсатты аудиторияға және басқа факторларға байланысты басқа факторларға басымдылық берілуі мүмкін.

2) емделушілерге және күтім жасайтын адамдарға арналған білім беру құралдары (әдістері).

Емделушілерге арналған білім беру құралдары/әдістері қауіптерді азайту, сондай-ақ емделушіні ары қарай емдеуді оңтайландыру жөніндегі қосымша шараларды қабылдауды қажет ететін спецификалық жағымсыз реакцияларды ерте анықтауға маңызды белгілер мен симптомдарды емделушілердің немесе күтім жасайтын тұлғалардың түсінуін жақсартуға бағытталуы тиіс. Егер бұл орынды болса, білім беру құралы/әдісі ақпарат беру және емделушіге маңызды әрекеттер, мысалы, дәрілік препараттарды дозалау немесе дәрілік препаратты тиімді пайдалануға қажетті кез келген сатының орындалуын қамтамасыз ету мақсатында денсаулық сақтау жүйесінің қызметкерлерімен кейін талқылай отырып тіркелуі немесе емделушінің орындауы тиіс диагностикалық емшаралар жөніндегі жазбаларды жүргізу туралы еске салу үшін пайдаланылуы мүмкін.

3) емделушіге арналған жадынама

Бұл құралдың мақсаты емделушіні ағымдағы емдеуге қатысты және қауіптерді емдеумен байланысты (мысалы, басқа дәрілік препараттармен әлеуетті өзара әрекеттесулер) арнайы ақпарат үнемі емделушінің қолында және денсаулық сақтау саласының тиісті қызметкеріне қолжетімді болатынына кепілдік болып табылады. Ақпараттың ішінде қауіптерді азайту жөніндегі негізгі нұсқаулықтарды және кез келген, соның ішінде жедел жағдайда жай-күйді жеңілдететін қажетті әрекеттерді беруге қажетті ең төменгі деңгей болуы тиіс. Аталған құралдың негізгі сипаттамаларының бірі портативтілік болуы тиіс.

12.2.2.1.2. Бақыланатын қолжетімділік бағдарламасы

Бақыланатын қолжетімділік бағдарламасы қауіптерді азайту жөніндегі стандартты шаралармен, яғни дәрілік препараттың реттеуші статусымен кепілдендірілген бақылау деңгейі шегінен тыс дәрілік препаратқа қолжетімділікті бақылауға бағытталған жедел шаралардан тұрады. Бақыланатын қолжетімділікті пайдасы дәлелденген, бірақ емделушілердің денсаулығына әсер ету қаупі салдарынан қауіптерді азайту жөніндегі қосымша шараларсыз қол жеткізуге болмайтын дәрілік препарат үшін күрделі қауіпті азайту әдісі ретінде қарастыру керек.

Бақыланатын қолжетімділік бағдарламасында дәрілік препаратты тағайындағанға және/немесе босатқанға және/немесе пайдалануға дейін орындалуы тиіс талаптардың үлгілері төменде келтірілген (олар жекелей немесе басқа талаптармен біріктірілімде енгізілуі мүмкін):

1) қатаң анықталған клиникалық критерийлерге сәйкестікті қамтамасыз ету үшін емделушіні тексеру және/немесе бақылау спецификалық әдістері;

2) дәрілік препаратты тағайындайтын дәрігер, дәрілік препаратты босататын фармацевтикалық қызметкер және/немесе емделуші өз тарапынан алғанын және дәрілік препаратты қолданумен байланысты күрделі қауіпке қатысты ақпаратты түсінгенін құжатпен растайды;

3) арнайы деректер жинағы жүйесінде, мысалы, емделушілерді тіркеу құжатында тіркеу арқылы емделушіні кейінгі жүйелі бақылау жөніндегі нақты рәсімдер;

4) дәрілік препараттарды осындай дәрілік препаратты босатуға лицензиясы бар дәріханадан ғана алу керек.

Белгілі бір жағдайларда бақыланатын қолжетімділік құралы ретінде емделушінің жай-күйіне арнайы тексеру жүргізу немесе бақылау туралы талаптар пайдаланылуы мүмкін. Мысалы, емдеуге дейінгі және/немесе емдеу үдерісіндегі емделушінің жай-күйін бақылау, зертханалық көрсеткіштер немесе басқа да сипаттамалар (мысалы, ЭКГ), бауыр функциясын талдау, ұдайы жүргізілетін қан талдаулары, жүктілікке жүргізілетін тест (жүктілікті болдырмау бағдарламасының компоненті болып табылатын). Бұл шаралар дәрілік препараттың пайда-қауіп арақатынасы тұрғысынан қатер шегіндегі фактор болып табылғанда медициналық қолдану жөніндегі нұсқаулыққа сәйкес бақылауды қамтамасыз ету мақсатында қолданысқа енгізілуі тиіс.

12.2.2.1.3. Қауіптерді азайтудың басқа да шаралары

1) Жүктілікті болдырмау бағдарламасы

Жүктілікті болдырмау бағдарламасы жүктілік кезеңінде дәрілік препараттың ұрыққа белгілі немесе әлеуетті тератогенді әсер ету қаупін азайтуға бағытталған шаралардың жиынтығы болып табылады. Бұл бағдарлама емделуші әйелдердің емдеудің басында жүкті болмауын немесе емдеу курсы ішінде және/немесе ем тоқтатылғаннан кейін белгілі бір уақыт аралығында жүкті болып қалмауын бақылау механизмін енгізуді қамтамасыз етуі тиіс. Жүктілікті болдырмау бағдарламасы егер дәрілік препаратты биологиялық әкесінің қолдануы жүктіліктің аяқталуына жағымсыз салдарларға әкеп соқтырған жағдайда емделуші ерлерге де бағытталуы мүмкін.

Жүктілікті болдырмау бағдарламасы дәрілік препаратқа қолжетімділікті бақылаудың тиісті құралдары мен білім беру құралдарын қолдануды үйлестіреді. Сондықтан келесі элементтерді жүктілікті болдырмау бағдарламасын жоспарлаған кезде жекелей де, жиынтықталымда да қарастыру керек:

1. аталған қауіпті азайту үшін тератогенді қауіпке және қажетті әрекеттерге қатысты ақпарат беру мақсатында денсаулық сақтау жүйесінің қызметкерлеріне және емделушілерге бағытталған білім беру құралдары, мысалы, біреуден көп контрацепция әдісін пайдалану жөніндегі нұсқаулық және контрацептивтік дәрілердің әралуан түрлері жөніндегі нұсқаулық; соның ішінде емдеуді тоқтатқаннан кейін жүктілікті болдырмау қажет кезеңнің ұзақтығына қатысты емделушіге арналған ақпарат;

2. жүктілікке тесттің орындалуын қамтамасыз етумен және дәрілік препаратты тағайындау немесе босату алдында медициналық және фармацевтикалық қызметкерлердің теріс нәтижені бақылауы арқылы дәрілік препаратты тағайындау және босату деңгейінде бақыланатын қолжетімділік;

3. рецептінің ең жоғарғы қолданылу мерзімінің 30 күнмен шектелуі;

4. жүктілік жоспарланбаған жағдайдағы кеңес беру және кез келген кездейсоқ жүктіліктің нәтижесін бағалау.

Емдеу үдерісі барысында немесе емдеу аяқталған сәттен бастап тиісті уақыт кезеңінде, мысалы, 3 ай жүкті болған барлық емделуші әйелдер бойынша деректерді тіркеу үшін жүкті әйелдерді тіркеу дизайнын және енгізудің мақсатқа сай болуын қарастыру керек.

2) Денсаулық сақтау жүйесінің қызметкерлеріне тікелей жүгіну

Денсаулық сақтау жүйесінің қызметкерлеріне тікелей жүгіну ақпарат берудің белсенді түру болып табылады, сол арқылы маңызды қауіпсіздік жөніндегі ақпаратты тіркеу куәлігін ұстаушы немесе уәкілетті орган дәрілік препараттың жағымсыз реакцияларының ауырлығын төмендету және/немесе белгілі бір қауіптерді азайту мақсатында қабылданған медициналық практикаға бейімдеу немесе күрделі әрекеттерді қабылдау қажеттілігі туралы ақпарат беру мақсатында тікелей денсаулық сақтау жүйесінің белгілі бір қызметкерлеріне береді (11 бөлімді қараңыз).

12.2.3. Қауіптерді азайту шараларын орындау

Қауіптерді азайтудың қосымша шаралары белгілі бір мақсатты аудиторияда енгізілуі және орындалуы тиіс бір немесе одан көп белсенді шараларды қамтуы мүмкін. Қауіптерді азайту шараларын іске асырудың уақытша аясына да көзделген топта мақсатқа жетуге бағытталған рәсімдерге тиісті назар аударылуы тиіс. Мысалы, шараларды іске асыру жөніндегі бағдарламаны "іске қосар" алдында білім беру құралдарын/әдістерін бір рет орындау дәрілік препаратты тағайындайтын барлық әлеуетті медициналық қызметкерлерді және/немесе тұтынушыларды, соның ішінде жаңа медициналық қызметкерлерді және тұтынушыларды ақпаратпен қамту үшін жеткіліксіз болуы мүмкін. Шараларды іске асыру бойынша бағдарламаны іске қосқаннан кейін құралдарды/әдістерді қосымша кезеңдік қайта тарату қажеттілігі туындауы мүмкін. Жарнамалық материалдардың кез келген түрінен нақты айырмашылықты қамтамасыз ету үшін білім беру құралдарының/әдістерінің жалпы форматына тиісті назар аударылуы тиіс. Уәкілетті органмен келісу үшін білім беру материалдарын беру жарнамалық материалды беруден бөлек жүзеге асырылуы тиіс, бұл ретте ілеспе хатта материалдың жарнамалық немесе білім беруге қатысты екендігі көрсетілуі тиіс. Білім беру материалдарын жарнамалық материалдан бөлек тарату керек, олардың ішінде материалдың жарнамалық еместігі көрсетілуі тиіс. Сапаны қамтамасыз ету механизмдері қолда бар тарату жүйелерінің қауіптерді азайту шараларының қойылған мақсатына сәйкес келетінін және бақыланатынын кепілдендіруі тиіс.

12.2.4. Қауіптерді азайту шараларының тиімділігі

Қауіптерді азайту шараларының тиімділігін бағалау қауіптерді азайтудың белсенді шараларын, тиімсіз болу себебін, сондай-ақ түзету жұмыстарының қажеттілігін белгілеу үшін қажетті болып табылады. Тиімділігін бағалау әрбір қауіптерді азайту шаралары бойынша және тұтастай бағдарлама үшін орындалады.

Шаралардың тиімділігін бағалау орындалатын қауіптерді азайту шараларының түрлі аспектілерін қарастыруы тиіс: үдерістің өзі (яғни, жоспарланған бағдарламаны орындау дәрежесі), оның хабардар болуға әсер етуі және мақсатты топтың тәртібіндегі өзгерістер, сондай-ақ нәтижесі (яғни, қауіптерді азайтудың алдын ала анықталған мақсатына қандай дәрежеде қол жеткізілді, қысқа мерзімде ме, ұзақ мерзімде ме). Белсенді шараның әр аспектісін бағалау уақыты шараларды бастағанға дейін ҚБЖ аясында мұқият жоспарлануы тиіс.

Қауіптерді азайту бойынша шаралардың тиімділігін бағалау үшін көрсеткіштердің екі тобын пайдалану керек:

1) үдеріс көрсеткіштері;

2) нәтиже көрсеткіштері.

Үдеріс көрсеткіштері қауіптерді азайту шараларының барлық сатыларын сәтті жүзеге асыру дәлелдерін жинау үшін қажет. Үдеріс көрсеткіштерінің бұл тобы жоспарланған бағдарламаны орындау дәрежесін бағалауды және мақсатты топтың тәртібіне/әрекетіне қажетті әсер етуге қол жеткізуді қамтамасыз етуі тиіс. Бағдарламаның орындалу көрсеткіштері алдын ала анықталуы және бағдарламаның орындалуы бойына қадағалануы тиіс. Алынған деректер және тәжірибе қажет болғанда түзету жұмыстарын оңтайландыру үшін пайдаланылуы мүмкін. Соның арқасында қауіптерді азайту қосымша шаралары спецификалық қауіптерді қажетті бақылауға қол жеткізе алды ма, жоқ па, үдерістің орындалуын бағалау да үдерістерді және себеп болған механизмдерді түсінуді жақсарта алады.

Нәтиже көрсеткіштері қауіптерді азайтудың енгізілген шаралары арқылы қол жеткізілген қауіпті бақылау дәрежесін жалпы бағалауды қамтамасыз етеді. Мысалы, жедел шараның мақсаты жағымсыз реакцияның жиілігін және/немесе ауырлығын төмендету болып табылғанда, сәттіліктің ақырғы критерийі осы мақсатқа байланысты болады.

Қауіптерді азайту шараларының тиімділігін бағалау рәсімдерінің нәтижелері бойынша бағаланатын қауіптерді азайту шараларын өзгеріссіз орындау мүмкіндігі немесе орындалатын қызметке өзгерістер енгізілу қажеттілігі туралы қорытынды жасалады. Қауіптерді азайту шараларының тиімділігін бағалау қауіптерді азайту бойынша қызметтің жеткіліксіз болып табылатынын білдіреді және күшейтілуі тиіс (мысалы, сақтандыруларға өзгерістер немесе медициналық қолдану жөніндегі нұсқаулыққа немесе қосымша параққа ұсынымдар енгізу арқылы, қауіптерді азайту бойынша ұсынымдардың нақтылығын жақсарту арқылы және/немесе қауіптерді азайту бойынша қосымша құралдарды қосу немесе қолда барларды жақсарту арқылы). Бағалау рәсімінің басқа нәтижесі қауіптерді азайту шараларының сәйкессіздігін немесе онда қажетті бағытталудың жоқтығын анықтау болып табылуы мүмкін, осыған орай бағдарлама бойынша жұмыс көлемі азайтылуы мүмкін немесе оны жеңілдету қарастырылған (мысалы, қауіптерді азайту бойынша құралдар/әдістердің санын немесе шаралар элементінің орындалу жиілігін азайту арқылы).

Қауіптерді азайту шараларының тиімділігін бағалауға қосымша қауіпсіздік жөніндегі мәселелерді басқаруда жақындатылған немесе алыстатылған уақыт аралығында халық денсаулығына қатысты қарастырылатын мәселе үшін қауіптерді азайтудың қосымша шарасының абайсыз (жағымсыз) салдары болатын-болмайтынын бағалау маңызды.

12.2.4.1. Үдеріс көрсеткіштері

Үдеріс көрсеткіштері бастапқы бағдарламаның орындалу көлемін және /немесе оны орындаудағы өзгерістерді бағалау параметрлері болып табылады. Үдеріс көрсеткіштері қауіптерді азайту шараларын іске асыру арқылы көзделген мақсаттарды бағалаудың орнын басуы емес, толықтыруы тиіс (яғни, нәтиже көрсеткіштері). Белсенді шаралардың сипатына байланысты үдерістің түрлі көрсеткіштері олардың тиімділігін бағалау үшін анықталуы мүмкін.

12.2.4.1.1. Мақсатты популяцияға қол жеткізу

Қауіптерді азайту шаралары білім беру әдістері арқылы денсаулық сақтау жүйесінің қызметкерлері және/немесе емделушілер үшін ақпарат және нұсқаулықтарды беруді қамтыған кезде орындалуы бойынша негізгі деректерді алу үшін ақпарат таратуды бағалау шараларын пайдалану керек. Бұл көрсеткіштер мақсатты аудитория үшін пайдаланылатын құралдың сәйкестігін бағалауға немесе мақсатты топтың материалды нақты алуын бағалауға бағытталуы тиіс (мысалы, тиісті тіл, суреттер, диаграммалар немесе басқа да графикалық қолдау).

12.2.4.1.2. Клиникалық білімді бағалау

Мақсатты аудиторияның хабардар болуын және білім беру жедел шаралары арқылы алынған білім деңгейін және/немесе ақпарат беруді (мысалы, медициналық қолдану жөніндегі нұсқаулық арқылы) бағалау мақсатында талдамалық сауалнамалардың қатаң ғылыми әдістерін қолдану керек.

Талдамалық сауалнама әдетте телефон арқылы, жеке сұхбатта қойылған немесе өздігінен пошта/электронды пошта арқылы жіберілген негізгі стандартты сұрақтарды қамтиды, олар уақыт өткен сайын қайталанып отырады. Мұндай тәсіл тиісті психометриялық шамалар арқылы қатынастарды бақылауға және денсаулық сақтау жүйесі қызметкерлерінің және/немесе емделушілердің репрезентативтік топтарының хабардар болуына бейімделуі мүмкін. Бағалауды орындау үшін рандомизацияны пайдалану арқылы орындауы тиіс таңдау, қосудың талапқа сай көлемін анықтау керек.

Талдамалық сауалнама мақсаттарына, зерттеу дизайнына, таңдау және репрезентативтіктілік көлеміне, тәуелді және тәуелсіз ауыспалы, сондай-ақ статистикалық талдауға, операциялық анықтамаларға тиісті назар аудару керек. Деректерді жинау бойынша барынша тиісті құралдарды (мысалы, анкеталар, сауалнамалар) іріктеуге мұқият назар аударылуы тиіс.

12.2.4.1.3. Клиникалық әсерлерді бағалау

Білім беру жедел шаралары және/немесе ақпараттық қамтамасыз ету тиімділігін бағалау мақсатында клиникалық білімді ғана емес, білім беруден шығатын клиникалық әсерлерді (мысалы, дәрілік препаратты тағайындау) де анықтау керек. Аталған электронды медициналық карталарды екінші пайдалану арқылы дәрілік препаратты пайдалану жөніндегі зерттеулерді мақсатты топтың өкілі үшін клиникалық әсерлерді сандық бағалауға арналған құнды құжат ретінде қарау керек. Әсіресе емделушілердің басқа деректерімен өзара байланысқан дәрілік препараттарды тағайындау парағын талдау (мысалы, клиникалық және демографиялық деректер) екі өзара әрекеттесетін дәрілік препаратты бірге тағайындауды, зертханалық мониторинг бойынша ұсынымдарға сәйкестікті, сондай-ақ емделушінің жай-күйін бақылау және таңдауды қоса, дәрілік препараттардың тағайындалуын бағалауды қамтамасыз етеді. Тиісті статистикалық әдістерді қолдана отырып (мысалы, динамикалық қатарларды талдау, тіршілікке қабілеттілікті талдау, логистикалық регрессия), дәрілік препараттарды тұтынушылар қауымы үшін дәрілік препараттарды тағайындау немесе қолданудың түрлі аспектілерін бағалауды жүргізуге болады, бұл тек сипаттамалық дәлелдемелер аясынан тыс түсінуді қамтамасыз етеді.

12.2.4.2. Нәтиже көрсеткіштері

Қауіптерді азайту бағдарламасы жемістілігінің ақырғы индикаторлары қауіпсіздік нәтижелері, яғни интервенциялық зерттеу аясынан тыс (яғни, интервенциялық емес зерттеу аясында) дәрілік препараттың емделушіге әсер етуімен байланысты жағымсыз реакциялардың жиілігі және/немесе ауырлығы болып табылады, бұл қауіпсіздік жөніндегі нәтижелер нәтиже индикаторлары болып табылады. Аталған көрсеткіштерге негізделген бағалау тіркеуден кейінгі сатыда қауіпсіздік зерттеулерінің контексінде алынған жағымсыз реакциялардың жиілігінің немесе жиынтықталған жиілігінің көрсеткіші сияқты нәтиже жиілігінің эпидемиологиялық шараларын салыстыруды қамтиды. Кез келген тәсілге сәйкес қатаң ғылыми және танылған эпидемиологиялық зерттеу қағидаттары үнемі ақырғы қарастырылатын нәтижені бағалау көрсеткіштерімен басшылыққа алынады. Жиілігін қауіптерді азайту шараларын орындағанға дейін және кейін салыстыруды ескеру керек. Шараларды орындағанға дейін және одан кейін бағалауды және есептеуді орындау іс жүзінде жүзеге асырылмайтын болса (мысалы, қауіптерді азайту шаралары тіркеу куәлігін алған сәтте қолданысқа енгізілген), шараларды орындағаннан кейінгі сатыда алынған қорытынды жиілігінің көрсеткіші әдебиет көздерінен алынған алдын ала анықталған референттік мәнге, емделушілердің медицина карталарының ретроспективтік деректеріне, жалпы популяциядағы күтілетін жиілікке байланысты (мысалы, болжамдымен салыстырғандағы бақыланатын талдау) және хабарлауды көтермелеудің болуы мүмкін әсерін ескереді. Салыстыру тобын таңдау дәйекті және тиісті түрде жүзеге асырылады.

Өздігінен хабарлау деңгейін (яғни бекітілген уақыт кезеңіндегі күмәнді жағымсыз реакциялар туралы хабарламалар саны) жағымсыз құбылыстардың негізгі жиілігі топта елеусіз болғанда және емдеу мен жағымсыз реакция арасында айқын өзара байланыс болғанда ем қабылдайтын популяциядағы жағымсыз құбылыстар жиілігін тиімді бағалау ретінде қарауға болмайды. Қарастырылатын топта қауіп дәрежесін тікелей анықтау іс жүзінде жүзеге асырылмайтын осындай жағдайларда өздігінен келіп түсетін хабарламалар кейбір қисынды негізделген деректер дәрілік препаратты қолдану контексінде хабарлау деңгейінің көрсеткішін бағалау үшін алынуы мүмкін жағдайда топта жағымсыз

реакциялар жиілігінің жуық мәніне қатысты болжам жасауға мүмкіндік берер еді. Алайда, болжамды жағымсыз реакцияларға қатысты хабарлау деңгейіне әсер ететін сипатты қателіктер жаңылысуға әкелетін нәтижелерге әкелуі мүмкін. Мысалы, дәрілік препаратты тіркеуден кейінгі мониторингілеу сатысында анықталған қауіпсіздік жөніндегі мәселеге реакция ретінде қауіптерді азайту бағдарламасын жүргізу белгілі бір жағымсыз реакцияларға қатысты хабардар болудың артуына ықпал етуі мүмкін, ақырында хабарлау көрсеткішінің артуына әкеледі. Мұндай жағдайларда өздігінен хабарлау талдауы араласу тиімсіз болғандығын білдіретін қате қорытындыға әкелуі мүмкін. Белгілі бір уақыт аралығында есептіліктің төмендетілген көрсеткіштері араласу тиімсіз болғандығын білдіретін қате қорытындыға әкелуі мүмкін.

12.2.5. Үйлестіру

Егер бірнеше дәрілік препарат, соның ішінде бірдей әсер етуші заты бар дәрілік препараттар нарықта болса, ұлттық уәкілетті орган қарастырған қауіптерді азайтудың қосымша шараларын қолдануға тұтас бір тәсілді жасау ұсынылады. Дәрілік препараттардың тобы үшін үйлестіру әрекеттеріндегі қажеттілік туындаған кезде тиісінше келісілген тәсіл қарастыру керек. Мұндай жағдайларда алдын ала жоспарлау қауіптерді азайту шараларының тиімділігі әрбір жеке дәрілік препарат, сондай-ақ жиынтықтағы дәрілік препараттар үшін бағаланғанын қамтамасыз етуі тиіс.

12.2.6. Қауіптерді азайту шаралары сапасының жүйесі

Қауіптерді азайту шараларын әзірлеуге және жүзеге асыруға көптеген сарапшылар жұмылдырылуы мүмкін болғанмен, мұндай шаралардың сапасы, дәлдігі және ғылыми тұтастығы ақырғы жауапкершілік тіркеу куәлігін ұстаушыға және Қазақстан Республикасындағы фармакологиялық қадағалау жөніндегі уәкілетті тұлғаға жүктеледі.

Тіркеу куәлігін ұстаушы жаңа ақпарат пайда болған жағдайда қауіптерді басқаруды жаңартуды, сондай-ақ осы Стандарттың 2-тарауында егжей-тегжейлі жазылған сапа қағидаттарын қолдануды қамтамасыз етеді. Қауіптерді басқару жоспарының қадағаланатын нұсқалары уәкілетті органдардың қарауына және орындауына беріледі. Бұл есептер, қауіптерді басқару жоспары және жоспарға енгізілген қауіптерді басқару жүйелері қауіптерді азайту жөніндегі шараларға қатысты кез келген құжаттарға аудит немесе инспекция жүргізіледі.

Тіркеу куәлігін ұстаушы қауіптерді азайту шараларын бағалау жөніндегі зерттеулер немесе талдаулар нәтижелері бойынша есептілік механизмі құжатпен расталғанын қамтамасыз етеді. Бұл құжаттарға аудит немесе инспекциялау жүргізіледі (қажет болғанда).

12.3. Уәкілетті органның, уәкілетті ұйымның жауапкершілігі

Қазақстан Республикасының уәкілетті органы дәрілік препаратты қауіпсіз және тиімді пайдалану бойынша талап ретінде жүктелген қауіптерді азайтудың қосымша шараларын жүзеге асыруды ұлттық деңгейде қамтамасыз етеді.

Тіркеу куәлігін бергеннен кейін енгізілген қауіптерді азайту шараларына қатысты уәкілетті ұйым ұсынылған шаралардың тіркеу куәлігін ұстаушымен жедел қаралуы мен келісілуін қамтамасыз етеді.

Уәкілетті органдар қажет болғанда әсер етуші заты бірдей генерикалық дәрілік препараттар үшін қауіптерді азайтудың енгізілетін шараларын келісуге көмек көрсетеді. Әсер етуші заттың қауіпсіздігі жөніндегі мәселелерге байланысты генерикалық дәрілік препараттар үшін қауіптерді азайтудың қосымша шараларын енгізу қажет болған жағдайда генерикалық дәрілік препараттарға қолданылатын қауіптерді азайту шараларын түпнұсқалық дәрілік препарат үшін қауіптерді азайту шараларына сәйкес әкелу керек. Белгілі бір жағдайларда гибридтік дәрілік препараттарға қатысты түпнұсқалық дәрілік препарат үшін (мысалы, құрамындағы ерекшеліктерге, тағайындалу тәсіліне немесе үйлесімсіздік мәселелеріне байланысты) енгізілген қауіптерді азайту шараларынан бөлек, қосымша қауіптерді азайту шаралары қажет болуы мүмкін.

Уәкілетті орган қауіптерді азайту жөніндегі кез келген құрал/әдісті қолдануды қамтамасыз етеді. Уәкілетті ұйым өтініш берушімен/ тіркеу куәлігін ұстаушымен баспа материалдарын, интернет-платформаларды және басқа да аудио-видео құралдарын, сондай-ақ дәрілік препараттың олардың нарығына шығар алдында немесе қажет болған жағдайда кез келген басқа уақытта шұғыл шараларды жоспарлауды (кестені) қоса, қауіптерді азайту құралдары/әдістерінің форматы мен құралын келіседі.

Уәкілетті орган қауіптерді азайту жөніндегі тиісті ұлттық білім беру материалдары және/немесе басқа да құралдар/әдістерді таңдауға қатысты өз бетінше шешім қабылдайды. Уәкілетті органдар қауіптерді азайту шараларын енгізу нәтижелерін бақылауды жүзеге асырады.

12.4. Тіркеу куәлігін ұстаушылардың жауапкершілігі

Тіркеу куәлігін ұстаушы ұсынылған қосымша қауіптерді азайту шараларының және олардың тиімділігін бағалау көрсеткіштерінің мақсатын нақты анықтайды. Қауіптерді азайтудың кез келген қосымша шұғыл шаралары 12.2.1 және 12.2.2 бөлімдерде қалыптастырылған жалпы қағидаттарға сәйкес әзірленеді және қауіптерді азайту бағдарламасында толық құжатппен расталуы болады.

Қауіптерді азайту жоспарында уәкілетті орган мақұлдаған шаралар ұлттық деңгейде орындалады. Тіркеу куәлігін ұстаушы ұлттық уәкілетті органдармен жүргізілген алдын ала келісімге сәйкес қауіптерді азайту қосымша шараларын орындау статусына қатысты ақпарат береді, сондай-ақ қауіптерді азайту қосымша шараларын орындаған кезде туындайтын кез келген өзгерістер, қиындықтар немесе мәселелерге қатысты уәкілетті органдарға хабарлайды. Қауіптерді азайту шараларын орындау құралдары/әдістеріне қатысты кез келген тиісті өзгерістер өзгерістер қолданысқа енгізілгенше уәкілетті органдармен келісіледі.

Интернет –технологиялар негізінде құралдарды/әдістерді қолданысқа енгізген кезде тіркеу куәлігін ұстаушы деректердің қолжетімділігімен, танылғыштығымен, жауапкершілігімен, құпиялылығымен және қорғалуымен байланысты әлеуетті мәселелерді ескере отырып, Қазақстан Республикасына тән талаптарды.

Генерикалық дәрілік препараттарға қатысты тіркеу куәлігін ұстаушы түпнұсқалық дәрілік препараттарға қолданылатын құралдардың/әдістердің көлеміне, бағытталуына, құрамына және форматына сәйкес қауіптерді азайту шараларын жасайды. Кестені жасау және шұғыл шараларды жоспарлау денсаулық сақтау жүйесіне түсетін жүктемені азайту мақсатында тиісті түрде үйлестіріледі.

Генерикалық дәрілік препараттарға қатысты қауіптерді азайту шараларының тиімділігін бағалауды уәкілетті ұйыммен тығыз ынтымақтастықта жұмыс істей отырып, тіркеу куәлігін ұстаушы жүргізеді. Денсаулық сақтау жүйесіне түсетін жүктемені азайту мақсатында зерттеулер жүргізу дәйектілігі жағдайында бірлескен зерттеулер жүргізу ұсынылады. Мысалы, егер проспективтік қауымдық зерттеу жүргізу тағайындалса, зерттеуге кіргізу белгілі бір саудалық атауы бар дәрілік препаратты немесе белгілі бір дәрілік препаратты өндірушіден алынған дәрілік препаратты тағайындауға байланысты емес. Мұндай жағдайларда белгілі бір дәрілік препараттың деректерін тіркеу нақты дәрілік препаратқа тән кез келген жаңа қауіпті жедел сәйкестендіру мақсатында маңызды болып табылады.

Тіркеу куәлігін ұстаушы ҚБЖ енгізілген қауіптерді азайту шараларының нәтижелерін бақылайды. Тиімділігін бағалаудың жалпы қағидаттары осы қағидада қарастырылған.

Тіркеу куәлігін ұстаушы уәкілетті ұйымға қауіпсіздік жөніндегі кезеңдік есепте пайда-қауіп арақатынасын бағалауға қатысы бар қауіптерді азайтудың қосымша шараларының тиімділігін бағалауға қатысты есеп береді.

Тіркеу куәлігін ұстаушы тиісті реттеуші бағалауды және әрекеттерді орындау үшін уәкілетті органмен, уәкілетті ұйыммен уақтылы байланыс қамтамасыз етеді.

12.5. Денсаулық сақтау жүйесінің қызметкерлері мен емделушілер

Денсаулық сақтау жүйесінің қызметкерлері мен емделушілердің ынтымақтастығы білім беру бағдарламаларын және/немесе пайда-қауіп арақатынасын оңтайландыру мақсатында бақыланатын қолжетімділік бағдарламаларын сәтті орындауға қажетті аса маңызды фактор болып табылады. Мүмкіндігінше, бұл тараптардың дәрілік препараттарды қауіпсіз және тиімді пайдалануды қамтамасыз ету үшін енгізілуі мүмкін қауіптерді азайтудың кез келген шарасына қажетті назар аударғаны дұрыс.

12.6. Қауіптерді азайту шаралары тиімділігінің ҚБЖ/ҚМӘ әсері

Қауіптерді басқару жоспары мен қауіпсіздігі бойынша кезеңдік есепті жаңарту дәрілік препаратты қолданумен байланысты маңызды қауіптерді азайту үшін енгізілген қауіптерді азайтудың қосымша шаралары нәтижесінің жиынтық бағасын қамтиды. Орындалатын қызмет және оның нәтижелері қауіптерді азайту шараларын және/немесе фармакологиялық қадағалауды жоспарлауда көрінетініне ҚБЖ-ға назар аударылған. ҚМӘ-да енгізілген шаралардың дәрілік препараттың пайда-қауіп

	арақатынасына және/немесе қауіпсіздік бейініне ісер етуін бағалауға баса назар аударылған. Жалпы, есептік кезең үдерісінде немесе қауіптерді азайту бойынша жуықтағы шараларды жүзеге асырған сәттен бастап алынған ақпаратқа баса назар аударылған. Қауіптерді азайту шараларының тиімділігін бағалау барлық жағдайларда ҚБЖ-ға енгізілуге жатады. Осындай қатер шегіндегі бағалаудың бір бөлігі ретінде тіркеу куәлігін ұстаушы мақсатқа жетуге ықпал ететін немесе керісінше, қауіптерді азайту шараларының жеткіліксіздігіне/тиімсіздігіне әкелетін факторларға қатысты бақылау жүргізеді. Мұндай қатер шегіндегі талдау егер осындай болса, Қазақстан Республикасы аумағынан тыс жүргізілген тәжірибеге сілтемені қамтиды. Қауіптерді азайту шараларының тиімділігін бағалау мақсатты қауіпті азайтуға қатысты олардың сәтті болған-болмағандығына назар аударылады. Бағалау осы қағиданың 12.2.4. бөліміндегі сипаттамаға сәйкес үдеріс пен нәтиже көрсеткіштерінің біріктірілімін пайдалану арқылы орындалады. Мемлекеттік тіркеу туралы куәлік берген сәтте енгізілген қауіптерді азайту шаралары мен тіркеуден кейінгі сатыда кешірек енгізілген шаралар арасында шек қою ұсынылады. Қауіптерді азайту шараларының тиімділігін бағалау төмендегі ұсынымдарды ескере отырып беріледі: 1. Бағалау 1) енгізілген қауіптерді азайту шараларын қысқаша сипаттау, 2) олардың мақсаттарын анықтау, 3) таңдалған үдерісті және нәтиже көрсеткіштерін сипаттау арқылы жасалған контекст беруі тиіс. 2. Бағалауға олардың күрделілігі мен қайтымдылығын қоса, жағымсыз реакциялардың сипатын тиісті талдау кіреді. Орынды жерде, қауіптерді азайту шараларын клиникалық орындауға әсер етуі мүмкін логистикалық факторларды да қамтиды. 3. Бағалауға бастапқы жоспардан барлық ауытқуларды қоса, дағдылы клиникалық практикада қауіптерді азайту шараларын орындауды зерттеу де кіреді. Мұндай бағалау дәрілік препаратты пайдалануды зерттеу нәтижелері кіреді. 4. Нәтиже көрсеткіштері (яғни, жағымсыз реакциялардың жиілігі және/немесе күрделілігі), әдетте, қауіптерді азайту шараларын орындаған кезде қойылған міндеттерге қол жеткізу дәрежесін бағалау үшін негізгі соңғы нүктелері болып табылады. Қауіптерді басқару шараларын жетілдіру жөніндегі өзгерістерге қатысты ұсыныстар ҚМӘ тиісті бөлімінде ұсынылады. Қауіптерді азайту жоспарын қауіптерді азайту шараларының тиімділігіне қатысты келіп түскен ақпаратты ескере отырып жаңарту керек. ҚБЖ жаңарту жиілігі дәрілік препараттың қауіптеріне пропорционалды болып табылады. Жалпы, ҚБЖ жаңарту қауіптерді азайту бағдарламасына және қолданылатын жерде қауіптерді азайту шараларын жүзеге асыру жөніндегі жаңартуларды ұсынуға сәйкес жүргізіледі. Бөлімдердің шектеулі санын жаңартқан жағдайда өзгертуге ұшыраған бөлімдер құжаттаманы ұсынған кезде ілеспе хатта атап беріледі. Егер қауіптерді азайту шараларын орындау нәтижелері бойынша медициналық қолдану жөніндегі нұсқаулыққа өзгерістер енгізу қажет болса, негіздер мен аталған өзгерістер көрсетілген мәліметтерді айқындайтын ҚМӘ беру арқылы расталады.
	12.7. Айқындылығы Уәкілетті ұйым мына ақпаратты: медициналық қолдану жөніндегі қолданыстағы нұсқаулықты; қауіптерді азайтудың енгізілген шараларын көрсете отырып, қауіптерді басқару жоспарының түйіндемесін тиісті интернет-порталдарда жариялау арқылы қауіптерді азайтудың енгізілген шаралары жөніндегі ақпараттың айқындылығы мен қолжетімділігін қамтамасыз етеді.
13.	**ҚОСЫМША МОНИТОРИНГ**
	13.1. Кіріспе Фармакологиялық қадағалау денсаулық сақтау жүйесінің өмірлік маңызы бар функциясы болып табылады, себебі оның мақсаты - дәрілік препаратты пайдаланумен байланысты қауіпсіздіктің әлеуетті қаупін жедел анықтау және назар аудару. Дәрілік препаратты мемлекеттік тіркеу тіркеген сәтте қолдану жөніндегі мақұлданған көрсетілімдері мен ұсынымдары шегінде емделушілердің белгілі бір мақсатты тобы үшін дәрілік препараттың пайда-қаупінің оң арақатынасы негізінде жүзеге асырылады. Алайда бастапқы тіркеу барысында барлық қауіптер бірдей анықтала бермейді, кейбір қауіптер дәрілік препараттың бүкіл қолданылу циклі бойына дәрілік препараттың кеңінен қолданылған тіркеуден кейінгі сатысында анықталады.

Оларды қолданумен байланысты қауіп деңгейіне пропорционалды дәрілік препараттардың қауіпсіздігін бақылауды орындау мүмкіндігін қамтамасыз ету үшін оларды тіркегеннен кейін қауіпсіздігі жөнінде деректерді кеңінен жинауды қажет ететін дәрілік препараттардың тізбесін құру мақсатқа сай болып табылады, бұл кейбір дәрілік препараттарға қатысты қосымша мониторинг концепциясын енгізуді білдіреді.

Уәкілетті органдар Қазақстан Республикасы аумағында қосымша мониторинг жүргізуге жатқызылған дәрілік препараттардың бірыңғай тізімін (бұдан ары – Тізім) өзекті жағдайда құрады, қолдау көрсетеді және жариялайды. Бұл дәрілік препаратар медициналық қолдану жөніндегі нұсқаулықта және қосымша парақта аударылған қара тең бүйірлі үшбұрышпен Ұ белгіленген, ол келесі түсіндірме жазбамен қатар жүреді: "Бұл дәрілік препарат қосымша мониторинг жүргізуге жатқызылады. Бұл қауіпсіздік жөніндегі жаңа ақпаратты тез анықтауға мүмкіндік береді. Біз денсаулық сақтау жүйесінің қызметкерлерінен кез келген күмәнді жағымсыз реакциялар туралы хабарлауды сұраймыз".

13.2. Құрылымдар мен үдерістер

13.2.1. Дәрілік препаратқа қосымша мониторинг жүргізу статусын иелену қағидаттары

Барлық дәрілік препараттарды тіркеу тіркеу барысында болған мәліметтерді (дәрілік препаратты әзірлеген кезде жүргізілген клиникалық зерттеулер/сынақтар деректері) ескере отырып, оң пайда-қауіп арақатынасын мойындау негізінде жүзеге асырылады. Алайда сирек туындайтын немесе ұзақ қолданған кезде дамитын жағымсыз реакциялар емделушілердің көп бөлігі дәрілік препаратты қолданғаннан кейін және/немесе ұзақ қабылдағаннан кейін ғана анық болуы мүмкін. Бұдан бөлек, дәрілік препаратпен байланысты артықшылықтар мен қауіптер күнделікті медициналық практика талаптарынан ерекшеленетін жағдайда бағалануы мүмкін, мысалы, клиникалық зерттеулер/сынақтар көптеген қатар жүретін аурулармен немесе қатар жүретін дәрілік препараттармен емделушілердің белгілі бір типтерін жоққа шығаруы мүмкін. Осылайша, дәрілік препарат нарыққа шыққаннан кейін оны түрлі популяциялық топтардың пайдалануы тұрақты мониторинг жүргізуді қажет етеді. Тіркеу куәлігін ұстаушылар мен уәкілетті ұйым қауіпсіздік жөннідегі пайда болған ақпаратты алу үшін дәрілік препараттарға ұдайы мониторинг жүргізіп отырады, сондай-ақ дәрілік препараттың пайда-қауіп арақатынасына оның әсерін бағалауды орындайды. Алайда кейбір дәрілік препараттар қауіпсіздігі жөнінде кез келген жаңа маңызды мәселені аса жылдам анықтау және жедел түрде тиісті шаралар қабылдау үшін мемлекеттік тіркеуден өткеннен кейін қауіпсіздік жөніндегі деректерді барынша қарқынды жинауды қажет етеді. Белгілі бір дәрілік препараттың қауіпсіздігіне жүргізілетін мониторинг тиімділігін арттыру үшін және анықталған жағымсыз реакциялар туралы өздігінен болатын хабарламаларды барынша қарқынды беруді көтермелеу үшін қосымша мониторинг жүргізу концепциясы енгізілген.

Қосымша мониторинг жүргізу статусы мемлекеттік тіркелуі туралы куәлік беру барысында немесе тіркеуден кейінгі мониторинг жүргізу үдерісінде қауіпсіздікпен байланысты жаңа мәселе анықталған кезде дәрілік препараттың өмірлік циклінің барынша кеш сатысында дәрілік препаратқа беріледі. Атап айтқанда, қосымша мониторинг жүргізу статусы фармакологиялық қадағалауды жүзеге асыру үшін басымдылық болып табылатын шығу тегі биологиялық барлық дәрілік препараттар үшін құрамында жаңа әсер етуші зат бар дәрілік препараттарға тіркеу куәліктерін берген кезде маңызды. Уәкілетті орган белгілі бір жағдайларда, мысалы, қауіпсіздігіне тіркеуден кейін зерттеу жүргізу (ҚТКЗ) немесе дәрілік препаратты қауіпсіз және тиімді пайдалануға қатысты шектеулер нәтижелері бойынша дәрілік препарат үшін қосымша мониторинг жүргізу статусын енгізеді.

13.2.2. Деректермен алмасу және айқындылық

Қосымша мониторинг жүргізу статусы болжамды жағымсыз реакциялар туралы хабарламалар саны артатындай, бірақ шамадан тыс дабыл қалыптаспайтындай түрде денсаулық сақтау жүйесінің қызметкерлеріне және емделушілерге жеткізіледі. Бұған, мысалы, қосымша қауіптерді анықтау арқылы, бірақ бұл әлеуетті қауіптерді дәлелденген артықшылықтармен және осы дәрілік препараттың емдік пайдасымен салыстыра отырып, жаңа дәрілік препараттың қауіпсіздік бейінінің жақсы сипатталу қажеттілігін атап өте отырып, қол жеткізуге болады. Қосымша мониторинг жүргізу статусы бар дәрілік препараттардың жалпыға қолжетімді тізімін уәкілетті ұйым ұдайы жаңартып отырады. Бұдан бөлек, денсаулық сақтау жүйесінің қызметкерлері мен емделушілер осы өнімдерді олардың таңбалануы бойынша жеңіл танитын мүмкіндікке ие. Тиісті хабарламасымен бірге тізім жарияланымы денсаулық сақтау жүйесінің қызметкерлері мен пациенттерді қосымша мониторинг жүргізуге

жатқызылған дәрілік препараттардың барлық күмәнді жағымсыз реакциялары туралы хабарлауға бағытталған.

13.3. Дәрілік препаратты қосымша мониторинг жүргізу тізіміне енгізу критерийлері

13.3.1. Міндетті енгізу критерийлері

Қосымша мониторинг жүргізуге жатқызылатын дәрілік препараттар тізіміне дәрілік препараттардың төмендегі санаттары енгізіледі:

1) осы Қағида күшіне енгенге дейін қандай да бір дәрілік препараттың құрамында Қазақстан Республикасы аумағында ешбірінде тіркелмеген, құрамында жаңа әсер етуші заты бар Қазақстан Республикасы аумағында тіркелген дәрілік препараттар;

2) Қазақстан Республикасы аумағында тіркелетін биологиялық тектес дәрілік препараттар;

3) мемлекеттік тіркеу туралы куәлік беру барысында немесе мемлекеттік тіркеу туралы куәлік бергеннен кейін мемлекеттің уәкілетті органы ҚТКЗ орындауды талап еткен дәрілік препараттар.

13.3.2. Қосымша (факультативтік) енгізу критерийлері.

Уәкілетті органның сұранымы бойынша дәрілік препараттар төмендегі қосымша енгізу критерийлері негізінде қосымша мониторинг жүргізуге жатқызылғандар тізіміне кіреді:

1) дәрілік препаратты қолдану жөніндегі ұсынымдар ішінде оның қауіпсіз мен тиімді қолданылуын қамтамасыз етуге қажетті елеулі шектеулер бар;

2) уәкілетті орган қауіптерді басқару жүйесінде дәрілік препараттың қауіпсіздігін қамтамасыз ету бойынша басқа да шараларды пайдалануды анықтаған;

3) уәкілетті орган тіркеу куәлігін ұстаушы үшін тиімділігіне тіркеуден кейін зерттеу жүргізу міндетін жүктеген.

Дәрілік препаратты қосымша мониторинг жүргізуге жатқызылғандар тізіміне енгізу жөніндегі шешім қауіптерді басқару жоспарында ұсынылған фармакологиялық қадағалаудың басқа да қосымша іс-шараларын ескере отырып аталған статустың мақсатқа сай болуы туралы мәселені қарастырады

13.4. Қосымша мониторинг жүргізуге жатқызылған дәрілік препараттар тізімін түзетудің бастапқы уақытын анықтау критерийлері

13.4.1. Міндетті критерийлер

Құрамында жаңа әсер етуші заттар бар дәрілік препараттар үшін, сондай-ақ биологиялық тектес барлық дәрілік препараттар үшін бастапқы енгізілу кезеңі Қазақстан Республикасы аумағында мемлекеттік тіркеуден өткен күннен бастап бес жылды құрайды.

13.4.2. Қосымша критерийлер

Белгілі бір талаптарды белгілеу негізінде (қауіпсіздігіне, тиімділігіне, қауіптерді басқару жүйесіне қойылатын талаптарға тіркеуден кейінгі зерттеу жүргізу) тізімге кіргізілген дәрілік препараттар үшін тізімге енгізілу кезеңі тіркеу куәлігін ұстаушыға жүктелген тиісті талаптар мен міндеттерді орындаумен байланысты және оны олардың орындалуына және қабылданатын нәтижелерге сәйкес уәкілетті орган анықтайды.

Өмірлік цикл бойы дәрілік препараттың қосымша мониторинг жүргізуге жатқызылғандар тізіміне бір реттен артық енгізілуі мүмкін.

13.5. Уәкілетті ұйымның міндеттері

Уәкілетті ұйым:

3) дәрілік препарат туралы ақпаратқа және қауіптерді басқару жоспарының түйіндемесіне жалпы қол жетімділік ашық уәкілетті ұйымның ұлттық веб-парақшасына электронды сілтеме беруді қамтамасыз етеді;

4) қосымша мониторинг жүргізуге жатқызылған Қазақстан Республикасында тіркелген дәрілік препараттар тізімін веб-порталдарда жариялайды. Тізімде реттеуші ұйымның дәрілік препарат туралы ақпаратқа және қауіптерді басқару жоспарының түйіндемесіне жалпы қол жеткізуге болатын уәкілетті ұйымның веб-парақшасына электронды сілтеме жасайды;

5) қосымша мониторинг жүргізуге жатқызылғандар тізіміне енгізілген ұлттық тіркелген дәрілік препараттар туралы басқа елдердің уәкілетті органдарына хабарлайды;

6) дабылдарды анықтау бойынша орындалатын рәсімдердің жиілігі мен ерекшеліктері анықталған кезде қосымша мониторинг жүргізуге жатқызылатын дәрілік препараттар тізімін ескереді;

	7) қосымша мониторинг жүргізуге жатқызылатын дәрілік препараттар тізіміне енгізу бойынша шешім қабылдау туралы тиісті тіркеу куәлігін ұстаушыға хабарлайды; 8) денсаулық сақтау жүйесінің қызметкерлері мен емделушілер қосымша мониторинг жүргізуге жатқызылғандар тізіміне енгізілген дәрілік препараттың кез келген күмәнді жағымсыз реакциялары туралы хабарлауы үшін барлық тиісті шараларды қолданады; 9) қосымша мониторинг жүргізуге жатқызылған дәрілік препараттардың тізімін ай сайын жаңартуды орындайды.
	13.6. Тіркеу куәлігін ұстаушылардың міндеттері Тіркеу куәлігін ұстаушысы: 1) медициналық қолдану жөніндегі нұсқаулыққа және қосымша параққа қосымша мониторинг жүргізуге жатқызылғандар тізіміне енгізілген өз дәрілік препаратын, қара үшбұрыш белгісін Ұ, сондай-ақ қосымша мониторинг туралы стандартты түсіндірме жазбаны кіреді; 2) қосымша мониторинг статусы туралы ақпаратты денсаулық сақтау жүйесінің қызметкерлері мен пациенттер арасында таратылатын кез келген материалға кіргізеді, сондай-ақ уәкілетті ұйыммен келісілгеннен кейін жағымсыз реакцияларды хабарлауды көтермелеу үшін бар күшін салады; 3) уәкілетті орган жүктеген қандай да бір талаптардың орындалу статусы дәлелдемелері мен деректерді уәкілетті органға ұсынады; 4) қара белгіні және стандартты түсіндірме жазбаны кіргізу/алып тастау бойынша заңмен белгіленген тәртіпте медициналық қолдану жөніндегі нұсқаулыққа және қосымша параққа тиісті өзгертулер ұсынады.
	13.7. Қара белгі және түсіндірме жазбасы Қосымша мониторинг жүргізуге жатқызылғандар тізіміне енгізілген дәрілік препараттар үшін медициналық қолдану жөніндегі нұсқаулықта және қосымша парақта аударылған қара тең бүйірлі үшбұрыш белгісі Ұ болуы тиіс, ол келесі түсіндірме жазбамен қатар жүреді: "Бұл дәрілік препарат қосымша мониторинг жүргізуге жатқызылады. Бұл қауіпсіздік жөніндегі жаңа ақпаратты тез анықтауға мүмкіндік береді. Біз денсаулық сақтау жүйесінің қызметкерлерінен кез келген күмәнді жағымсыз реакциялар туралы хабарлауды сұраймыз". Дәрілік препарат тізімге енгізілгеннен кейін немесе одан алынып тасталған соң тіркеу куәлігін ұстаушы жағдайға байланысты қара белгіні, өтінішті және стандартты түсіндірме жазбаны енгізу немесе алу үшін медициналық қолдану жөніндегі нұсқаулыққа және қосымша параққа тиісті өзгертулер енгізеді. Егер дәрілік препаратты тізімге енгізу немесе одан алу туралы шешім нормативтік рәсімдерді (мысалы, мемлекеттік тіркеу/қайта тіркеу, медициналық қолдану жөніндегі нұсқаулыққа өзгерістер енгізу) орындау барысында жасалатын болса, онда дәрілік препарат туралы ақпаратқа қара үшбұрыш пен стандартты түсіндірме жазбаны енгізу немесе алып тастау үшін медициналық қолдану жөніндегі нұсқаулықтың және қосымша парақтың мазмұнын рәсім аяқталғанға дейін жаңарту талап етіледі. Егер дәрілік препаратты тізімге енгізу немесе одан алып тастау туралы шешім тіркеу рәсімін жүргізу аясынан тыс қабылданатын болса, онда тіркеу куәлігін ұстаушы белгіленген тәртіпте медициналық қолдану жөніндегі нұсқаулыққа тиісті өзгертулер енгізуге міндетті.

© 2012. Қазақстан Республикасы Әділет министрлігінің «Қазақстан Республикасының Заңнама және құқықтық ақпарат институты» ШЖҚ РМК