Об утверждении надлежащих фармацевтических практик

Приказ и.о. Министра здравоохранения Республики Казахстан от 4 февраля 2021 года № ҚР ДСМ-15. Зарегистрирован в Министерстве юстиции Республики Казахстан 9 февраля 2021 года № 22167.

В соответствии с подпунктом 9) статьи 10 Кодекса Республики Казахстан "О здоровье народа и системе здравоохранения" **ПРИКАЗЫВАЮ:**

Сноска. Преамбула - в редакции приказа и.о. Министра здравоохранения РК от 03.04.2023 № 55 (вводится в действие по истечении десяти календарных дней после дня его первого официального опубликования).

1. Утвердить:

1) Стандарт надлежащей лабораторной практики (GLP) согласно приложению 1 к настоящему приказу;

2) Стандарт надлежащей клинической практики (GCP) согласно приложению 2 к настоящему приказу;

3) Стандарт надлежащей производственной практики (GMP) согласно приложению 3 к настоящему приказу;

4) Стандарт надлежащей дистрибьюторской практики (GDP) согласно приложению 4 к настоящему приказу;

5) Стандарт надлежащей аптечной практики (GPP) согласно приложению 5 к настоящему приказу;

6) Стандарт надлежащей практики фармаконадзора (GVP) согласно приложению 6 к настоящему приказу.

2. Признать утратившими силу:

1) приказ Министра здравоохранения и социального развития Республики Казахстан от 27 мая 2015 года № 392 "Об утверждении надлежащих фармацевтических практик" (зарегистрирован в Реестре государственной регистрации нормативных правовых актов под № 95286, опубликован 12 ноября 2015 года в информационно-правовой системе "Әділет");

2) приказ Министра здравоохранения Республики Казахстан от 8 мая 2019 года № ҚР ДСМ-71 "О внесении изменений в приказ Министра здравоохранения и социального развития Республики Казахстан от 27 мая 2015 года № 392 "Об утверждении надлежащих фармацевтических практик" (зарегистрирован в Реестре государственной регистрации нормативных правовых актов под № 131411, опубликован 20 мая 2019 года в Эталонном контрольном банке нормативных правовых актов Республики Казахстан в электронном виде).

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

1) государственную регистрацию настоящего приказа в Министерстве юстиции Республики Казахстан;

2) размещение настоящего приказа на интернет-ресурсе Министерства здравоохранения Республики Казахстан после его официального опубликования;

3) в течение десяти рабочих дней после государственной регистрации настоящего приказа в Министерстве юстиции Республики Казахстан представление в Юридический департамент Министерства здравоохранения Республики Казахстан сведений об исполнении мероприятий, предусмотренных подпунктами 1) и 2) настоящего пункта.

4. Контроль за исполнением настоящего приказа возложить на курирующего вице-министра здравоохранения Республики Казахстан.

5. Настоящий приказ вводится в действие по истечении десяти календарных дней после дня его первого официального опубликования.

Исполняющий обязанности
Министра здравоохранения Республики Казахстан *М. Шоранов*

Приложение 1 к приказу
исполняющего обязанности
Министра здравоохранения
Республики Казахстан
от 4 февраля 2021 года
№ ҚР ДСМ-15

Сноска. Текст в правом верхнем углу - в редакции приказа и.о. Министра здравоохранения РК от 03.04.2023 № 55 (вводится в действие по истечении десяти календарных дней после дня его первого официального опубликования).

Стандарт надлежащей лабораторной практики (GLP)

Глава 1. Общие положения

1. Стандарт надлежащей лабораторной практики (далее - Стандарт) применяются в доклинических (неклинических) исследованиях по безопасности лекарственных средств и (или) веществ, содержащихся в лекарственных препаратах.

2. Целью исследования является получение данных об их свойствах и (или) безопасности для здоровья человека и окружающей среды.

3. Цель Стандарта - содействие обеспечению качества результатов исследований.

4. Стандарт применяется в неклинических исследованиях по безопасности испытуемых веществ, содержащихся в лекарственных средствах, медицинских изделий

.

5. Эти испытуемые вещества часто являются синтетическими химикатами, либо натурального или биологического происхождения, а в некоторых случаях, живыми организмами. Целью исследования этих испытуемых веществ является получение данных об их свойствах и (или) безопасности для здоровья человека и окружающей среды.

6. Применение принципов Стандарта оказывает помощь в устранении создания технических барьеров в торговле, и дальнейшего улучшения защиты здоровья человека и окружающей среды.

7. Доклинические (неклинические) исследования безопасности для здоровья человека и окружающей среды, к которым применяется Стандарт, включают работу, проводимую в лаборатории и условиях вивария.

8. Стандарт применяется ко всем доклиническим и неклиническим исследованиям безопасности для здоровья человека и окружающей среды, проведение которых требуется в соответствии с пунктом 4 статьи 23 Кодекса Республики Казахстан "О здоровье народа и системе здравоохранения" и приказа Министра здравоохранения Республики Казахстан от 27 января 2021 года № ҚР ДСМ-10 "Об утверждении правил проведения экспертизы лекарственных средств и медицинских изделий" (зарегистрирован в Реестре государственной регистрации нормативных правовых актов под № 22167).

Сноска. Пункт 8 - в редакции приказа и.о. Министра здравоохранения РК от 03.04.2023 № 55 (вводится в действие по истечении десяти календарных дней после дня его первого официального опубликования).

9. Стандарт пересматривается на регулярной основе с учетом опыта их применения в Республике Казахстан, а также в случае изменений положений международных норм проведения доклинических (неклинических) исследований с внесением соответствующих изменений и дополнений не реже 1 раза в 5 лет.

10. Стандарт применяется также в целях исследования других веществ и видов продукции.

Глава 2. Термины

11. В Стандарте применяются следующие термины:

1) исследования in vitro (ин витро) - исследования, в которых в качестве тест-систем используют не многоклеточные целостные организмы, а микроорганизмы или материал , изолированный от целостных организмов, или их имитации;

2) неклиническое исследование безопасности для здоровья человека и окружающей среды - опыт или серия опытов, в которых исследуемое вещество проходит проверку в лабораторных условиях или в окружающей среде с целью получения данных о его свойствах и (или) безопасности, которые направляются в уполномоченный орган;

3) перекрестное загрязнение - загрязнение исследуемого вещества другим исследуемым веществом или тест-системы другим исследуемым веществом или другой тест-системой, которые вносятся непреднамеренно и загрязняют исследуемое вещество или повреждают тест-систему;

4) аппаратное обеспечение - физические компоненты компьютеризированной системы, включая как сам компьютер, так и его периферийные компоненты;

5) асептические условия - условия, предоставляемые или существующие в рабочей среде, при которых возможность микробного и (или) вирусного заражения сведена к минимуму;

6) программное обеспечение - программа, приобретенная или разработанная, адаптированная или приспособленная к требованиям испытательной лаборатории с целью контроля процессов, сбора, обработки, представления данных и (или) архивирования;

7) исходные данные - исходные записи и документация или их заверенные копии, которые являются результатом первоначальных наблюдений и видов деятельности в исследовании;

8) первичные клетки - клетки, изолированные из животного или растительного источника, имеющие ограниченную продолжительность жизни;

9) исходный код - оригинальная компьютерная программа, выраженная в пригодной для чтения человеком форме (язык программирования), которую переводят в машиночитаемую форму, прежде чем выполняется компьютером;

10) валидация - подтверждение на основе представаления объективных свидетельств того, что требования, предназначенные для конкретного использования или применения, выполнены;

11) виварий - место содержания и (или) разведения, использования животных при проведении доклинических (неклинических) исследований;

12) генная трансфекция - введение чужеродной, дополнительной дезоксирибонуклейновой кислотой (далее - ДНК) (одиночные или множественные гены) в клетку-хозяина;

13) спонсор (разработчик) лекарственного средства - юридическое лицо, которое заказывает, оказывает финансовую поддержку и (или) запрашивает проведение доклинического, неклинического исследования безопасности для здоровья человека и окружающей среды;

14) общепризнанные технические стандарты - стандарты, распространенные национальными или международными органами по стандартизации;

15) клеточные линии - клетки, которые подверглись генетическому изменению до иммортализации и которые, вследствие этого, способны размножаться в течение продленных периодов in vitro (ин витро), увеличиваться и подвергаться криоконсервации в банке клеток;

16) ведущий исследователь - лицо, которое, в случае проведения исследований на нескольких площадках (мультицентровое исследование), действует от имени руководителя исследования и отвечает за переданные в его ведение фазы исследования;

17) поставщик - юридическое лицо, выполняющее в рамках договора с испытательной лабораторией обязательства по обеспечению доклинических (неклинических) исследований оборудованием, реактивами, расходными материалами, тест-системами;

18) исследуемое вещество (лекарственное средство) - вещество (лекарственное средство), подлежащее исследованию;

19) спецификация на исследуемое вещество (лекарственное средство) - документ, устанавливающий требования к исследуемому веществу (лекарственному средству);

20) аудит исследования - систематическое, независимое и документированное сравнение исходных данных и имеющей к ним отношение информации с промежуточным и заключительным отчетом с целью определения точности предоставления исходных данных, проведения испытания согласно протоколу, плану, программе исследования и стандартным операционным процедурам, получения дополнительной информации, не описанной в отчете, и определения, повлияли ли методы, применяемые при получении данных, на их достоверность у всех вовлеченных в исследование сторон;

21) руководитель исследования - лицо, отвечающее за общее проведение неклинического исследования безопасности для здоровья человека и окружающей среды;

22) протокол, план, программа исследования - документ, содержащий основные задачи, методологию, процедуры, статистические аспекты, организацию и планирование ресурсов доклинического (неклинического) исследования (включая его этапы и части), а также меры по обеспечению безопасности участвующих в нем систем ;

23) отклонения от протокола, плана, программы исследования - непреднамеренное отступление от протокола, плана, программы исследования после даты начала исследования;

24) изменения протокола, плана, программы исследования - преднамеренные поправки (внесение изменений) в протокол, план, программу исследования после даты начала исследования;

25) дата окончания исследования - дата подписания заключительного отчета руководителем исследования;

26) дата начала исследования - дата подписания протокола, плана, программы исследования руководителем исследования;

27) инспектор - лицо, выполняющее инспекции испытательных лабораторий и аудиты доклинических (неклинических) исследований лекарственных средств;

28) калибровка - установление зависимости между показаниями средства измерительной техники (прибора) и размером измеряемой (входной) величины;

29) доклиническое (неклиническое) исследование - химические, физические, биологические, микробиологические, фармакологические, токсикологические и другие экспериментальные исследования или серия исследований по изучению исследуемого вещества (лекарственного средства) или физического воздействия, средств, методов и технологий профилактики, диагностики и лечения заболеваний путем применения научных методов оценок в целях изучения специфического действия и (или) доказательств безопасности для здоровья человека;

30) компьютеризированная система - группа компонентов аппаратных средств и связанного с ними программного обеспечения, разработанных и собранных для выполнения определенной функции или группы функций;

31) валидация компьютеризированной системы - подтверждение того, что компьютерная система подходит для предусмотренной области применения;

32) компьютерная безопасность - защита компьютерного аппаратного и программного обеспечения от случайного или предумышленного доступа, использования, модификации, уничтожения или разглашения. Также безопасность относится к персоналу, данным, коммуникационным связям и физической и логической защите компьютерных инсталляций;

33) многоцентровое исследование - исследование, фазы которого проводятся более чем на одной площадке;

34) критерии приемки - документированные критерии, соответствие которым обеспечивает успешное завершение этапа испытания или выполнения требований поставки;

35) приемочные испытания - выполненное испытание компьютеризированной системы в предполагаемой рабочей среде с целью определения соответствия критериям приемки испытательной лаборатории, а также приемлемости системы для эксплуатации;

36) критические фазы - отдельные определенные процедуры или виды деятельности в рамках исследования, от исполнения которых критически зависит качество, действительность и надежность исследования;

37) документация - записи в любой форме, описывающие, либо регистрирующие методы, организацию и (или) результаты доклинического (неклинического) исследования лекарственного средства, факторы, влияющие на исследование и принятые меры;

38) конфиденциальность - хранение в тайне информации, принадлежащей спонсору и (или) испытательной лаборатории, от неуполномоченных лиц;

39) краткосрочное исследование - исследование с коротким временем проведения и широко применимыми стандартными методами;

40) монитор - представитель спонсора, заказчика, разработчика лекарственного средства (его уполномоченного лица), отвечающий за проведение мониторинга доклинического (неклинического) исследования;

41) мониторинг - процедура контроля выполнения доклинического (неклинического) исследования и обеспечения его проведения, сбора данных и представления результатов исследования согласно протоколу, плану, программе, стандартным операционным процедурам и Стандарту;

42) основной график - система распределения и планирования ресурсов;

43) контроль изменений - постоянная оценка и документирование системных операций и изменений с целью определения необходимости процесса валидации после появления в компьютеризированной системе каких-либо изменений;

44) поверка средства измерений - совокупность операций, выполняемых государственной метрологической службой или другими аккредитованными юридическими лицами с целью определения и подтверждения соответствия средства измерений установленным техническим и метрологическим требованиям;

45) патентованный материал - материал, защищенный законодательством от незаконного использования;

46) резервное копирование - меры, предпринимаемые для восстановления файлов данных и программного обеспечения, возобновления обработки данных или использования альтернативного компьютерного оборудования после системного сбоя или аварии;

47) образец сравнения (контрольный образец) - образец вещества (лекарственного средства), используемый в качестве основы для сравнения с исследуемым веществом (лекарственным средством). Вещество (лекарственное средство), которое используется для оценки научными методами безопасности исследуемого вещества (лекарственного средства) на основе сравнения их физических, химических, биологических и фармацевтических свойств;

48) обеспечение качества - совокупность систематических и планомерных действий, обеспечивающих соответствие проведения исследования Стандарту;

49) система обеспечения качества - комплекс мер, направленный на соблюдение Стандарта со стороны персонала и предназначен для обеспечения управления испытательной лабораторией;

50) серия - определенное количество или партия исследуемого вещества, произведенного в течение определенного производственного цикла в такой форме, когда предполагается однородность его содержания и характеризоваться как таковое;

51) стандартные операционные процедуры (далее - СОП) - документально оформленные процедуры, в которых описано, как проводить исследования или виды деятельности, обычно не указанные подробно в протоколах, планах, программах или указаниях по проведению исследований;

52) испытательная площадка - место проведения какого-либо этапа исследования;

53) испытательная лаборатория - лаборатория, организация, имеющая материально-техническую базу и квалифицированный персонал для проведения доклинических (неклинических) исследований лекарственных средств в соответствующей области;

54) руководство испытательной лаборатории - лицо, которое отвечает за организацию и функционирование испытательной лаборатории согласно Стандарта;

55) инспекция испытательной лаборатории - проверка на месте процедур и практических действий лаборатории для оценки степени соответствия принципам Стандарта;

56) руководство испытательного участка (при его назначении) - лицо, отвечающее за контроль стадии (стадий) исследования и проведение исследования согласно Стандарту;

57) носитель или растворитель - вещество, используемое для смешивания, диспергирования или растворения исследуемого вещества (лекарственного средства) или образца сравнения или контрольного образца и позволяющее облегчить его введение в тест-систему;

58) тест-система - используемая в исследовании биологическая, химическая, физическая система, аналитическое оборудование или их комбинация;

59) спецификация на тест-системы - документ, устанавливающий требования к тест-системам;

60) надлежащая лабораторная практика (стандарт лабораторной практики) - система требований к организации, планированию и проведению доклинических (неклинических) исследований веществ (лекарственных средств), оформлению результатов и контролю качества указанных исследований;

61) токсикогеномика - исследование реакции генома на стресс-факторы окружающей среды или токсичные вещества, с целью определения соотношения между токсическими реакциями на токсичные вещества и изменениями в генетических профилях объектов, подвергшихся воздействию этих токсичных веществ;

62) токсикометабономика - количественное измерение зависящей от времени, многопараметрической метаболической реакции живых систем на патофизиологические стимулы или генетическую модификацию путем систематического изучения состава биожидкости с использованием технологии ядерно-магнетического резонанса (далее - ЯМР), распознавания набора, для определения связи токсичности органа-мишени со спектральными наборами ЯМР и определения новых суррогатных маркеров токсичности;

63) трансгенные клетки - клетки, получившие трансфекцию одного или более чужеродного гена, которые впоследствии имеют характеристики и функции, которые в

родительской клетке отсутствуют или присутствуют только с низкими уровнями экспрессии;

64) резюме (автобиография) - документ, подтверждающий образование, профессиональную подготовку и опыт;

65) уполномоченный орган - государственный орган в сфере обращения лекарственных средств и медицинских изделий, проводящий контроль соблюдения Стандарта испытательными лабораториями на территории Республики Казахстан при проведении доклинических (неклинических) исследований лекарственных средств и инспекции (далее - уполномоченный орган);

66) токсичность - мера вредного воздействия исследуемого материала на организм в условиях однократного или многократного введения;

67) образцы (пробы) - материалы, полученные из испытательной тест-системы с целью изучения, анализа или сохранения;

68) фаза (этап) - определенный вид доклинического (неклинического) исследования , проводимый одной из испытательных площадок при проведении многоцентрового исследования;

69) договор - письменное, датированное и подписанное соглашение между двумя или более сторонами, определяющее договоренности, касающиеся распределения объема работ, прав, функций, и, при необходимости, финансовые вопросы;

70) периферические компоненты - любое связанное с помощью интерфейса оборудование или вспомогательные, или удаленные компоненты;

71) дата окончания эксперимента - последний день получения данных в исследовании;

72) дата начала эксперимента - дата получения первых специфических данных исследования;

73) электронная подпись - запись в виде магнитных импульсов или трансляция (компиляция) компьютерных данных люб ого символа или последовательностей символов, выполняемых, адаптированных или авторизованных определенным лицом в качестве эквивалента собственноручной подписи данного лица.

Глава 3. Система обеспечения качества

Параграф 1. Общая информация

12. Испытательная лаборатория, проводящая доклинические (неклинические) исследования имеет действующую документально оформленную систему обеспечения качества для гарантии того, что исследования проводятся согласно Стандарту.

13. Система обеспечения качества имеет в наличии утвержденные СОП, в которых подробно и последовательно описан порядок осуществления (выполнения) всех лабораторных и производственных операций, включая:

1) поступление, идентификацию, маркировку, обработку, отбор проб, использование, хранения и уничтожение (утилизацию) исследуемых веществ (лекарственных средств) и образцов сравнения;

2) обслуживание и поверку измерительных приборов и оборудования;

3) приготовление реактивов, питательных сред, кормов;

4) ведение записей, отчетов и их хранение;

5) обслуживание всех помещений, задействованных в проведении исследования;

6) прием, транспортировку, размещение, описание, идентификацию исследуемых веществ и тест-систем;

7) осуществление протокола, плана, программы по обеспечению качества доклинического (неклинического) исследования исследуемого вещества (лекарственного средства).

14. Руководитель испытательной лаборатории назначает одного или нескольких лиц , отвечающих за систему обеспечения качества и обеспечивающих соблюдение ее другими сотрудниками испытательной лаборатории.

15. Независимое лицо не участвует и не задействовано в проведении исследования с проверкой качества.

16. Персонал, отвечающий за обеспечение качества, в том числе:

1) за разработку СОП, их внедрение в испытательной лаборатории, включая систематическую проверку их соблюдения;

2) за проведение инспекции с целью подтверждения соответствия исследования Стандарту, доступности персоналу исследования протокола, плана, программы исследования и СОП, а также подтверждение факта их исполнения при проведении исследования.

Инспекции делятся на три вида, в соответствии с тем, как указано в программе обеспечения качества и стандартных операционных процедурах:

инспекции исследований;

инспекции испытательных площадок;

инспекции процедур.

Документация о таких инспекциях хранится согласно руководства по обеспечению качества в соответствии с разделом по обеспечению качества;

3) проверяет заключительные отчеты для подтверждения того, что методы, процедуры, наблюдения и результаты изложены точно и полностью и в полной мере отражают первичные данные исследований;

4) сообщает в письменном виде о результатах проверок руководству испытательной лаборатории, руководителю исследования, ведущему исследователю и, при необходимости, другим руководящим работникам;

5) подготавливает и подписывает заключения, прилагаемого к заключительному отчету, в котором указаны типы инспекционных проверок, даты их проведения,

включая информацию об этапе проверяемого исследования, и даты передачи результатов инспектирования руководству испытательной лаборатории, руководителю исследования и ведущему исследователю. Заключение также содержит информацию о том, что первичные данные исследования отражены в заключительном отчете достоверно.

Параграф 2. Персонал испытательной лаборатории

17. Руководство испытательной лаборатории обеспечивает соответствие Стандарту, в том числе:

1) наличие достаточного количества сотрудников, соответствующего оборудования, средств и материалов для своевременного и надлежащего проведения исследования;

2) ведение учета квалификаций, обучения, опыта и описания работ каждого специалиста и технического персонала;

3) понимание выполняемых функций и предоставление соответствующего обучения ;

4) наличие и выполнение технически обоснованных СОП, утверждение СОП и изменения к ним;

5) наличие системы обеспечения качества с персоналом;

6) перед началом каждого исследования назначение сотрудника в качестве руководителя исследования с квалификацией, соответствующей целям исследования. Замена руководителя исследования проводится согласно утвержденным СОП и оформляется документально;

7) в случае многоцентрового исследования назначается ведущий исследователь с соответствующим образованием, квалификацией и опытом. Замена ведущего исследователя проводится согласно утвержденным СОП и оформляется документально ;

8) утверждение документально оформленного протокола, программы исследования руководителем исследования;

9) контроль за предоставлением руководителем утвержденного протокола, плана, программы исследования персоналу отдела обеспечения качества;

10) ведение учета всех документов в соответствии с СОП;

11) назначение сотрудника, отвечающего за руководство архивом;

12) ведение основного графика;

13) в случае многоцентрового исследования осуществление тесной связи между руководителем исследования, ведущим исследователем, программой обеспечения качества и персоналом исследования;

14) установление процедуры контроля использования компьютеризированных систем по предназначению, их валидацию, функционирование и обслуживание согласно Стандарту.

18. Руководитель исследования является централизованным контролирующим лицом в исследовании и отвечает за общее проведение исследования и подготовку заключительного отчета.

19. Руководитель исследования обеспечивает:

1) согласовывание протокола, плана, программы исследования и любые его (ее) изменения проставлением даты и подписи;

2) организацию работы по проведению исследования, распределяет функции между участниками исследования;

3) контроль за своевременным предоставление персоналу отдела обеспечения качества копии протокола, плана, программы исследования и всех его (ее) изменений согласно требованиям к проведению исследования;

4) предоставление протокола, плана, программы исследования и его (ее) изменения, а также СОП персоналу исследования;

5) оформление протокола, плана, программы исследования и заключительного отчета и изменения к ним;

6) соблюдение процедур, указанных в протоколе, плане, программе исследования, оценивает и документирует влияние любых отклонений от протокола, плана, программы исследования на качество и достоверность исследования;

7) документальное оформление и регистрацию полученных исходных данных;

8) контроль за прохождением валидации компьютеризированных систем, используемых в исследовании;

9) подписание и датировку заключительного отчета с учетом достоверность данных и указанием соответствия исследования Стандарту;

10) контроль за архивированием протокола, плана, программы исследования, заключительного отчета, исходных данных и всей документации после окончания (или прекращения) исследования.

20. Ведущий исследователь обеспечивает проведение исследования согласно соответствующему Стандарту.

21. Персонал, задействованный в проведении исследования, осуществляет соблюдение Стандарта.

22. Персонал исследования имеет доступ к протоколу, плану, программе исследования и соответствующим СОП, которые имеют отношение к его работе в исследовании. Любые отклонения от протокола, плана, программы исследования оформляется документально и передается напрямую руководителю исследования и (или) при необходимости ведущему исследователю.

23. Персонал исследования обеспечивает своевременную и точную регистрацию исходных данных и их соответствие Стандарту, а также за качество этих данных.

24. Персонал исследования предпринимает оздоровительные профилактические меры для минимизации риска для здоровья и обеспечивать достоверность исследования

. Персонал своевременно сообщает соответствующему лицу о санитарных или медицинских условиях с целью их устранения и недопущения влияния на исследование .

25. Для облегчения работы руководителя исследования и отдела обеспечения качества при краткосрочных исследованиях используется руководство по применению Стандарта в краткосрочных исследованиях согласно приложения 1 к Стандарту, при исследованиях in vitro (ин витро) руководство по применению Стандарта для исследований in vitro (ин витро) согласно приложения 2 к Стандарту;

26. Роль и функции руководителя исследования при проведении исследований согласно Стандарту, регламентированы в приложения 3 к Стандарту.

27. Роль и функции спонсора в применении Стандарта регламентированы в приложения 4 к Стандарту.

Параграф 3. Помещения для исследований

28. Помещения, предназначенные для проведения доклинических (неклинических) исследований, проектируются, располагаются и эксплуатируются в целях обеспечения качественного исполнения проводимых исследований. Структура испытательной лаборатории располагает возможностями для обеспечения адекватной степени разделения разных видов деятельности для надлежащего проведения каждого исследования.

29. Помещения для тест-систем:

1) испытательная лаборатория располагает достаточным количеством помещений и зон для изоляции тест-систем, в которых задействованы вещества или микроорганизмы с известной или подозреваемой биологической опасностью;

2) располагает соответствующими помещениями и зонами для диагностики, исследования и контроля заболеваний, чтобы не допустить неприемлемого уровня повреждения тест-систем;

3) располагает отдельными помещениями или зонами хранения сырья и оборудования, используемого в исследовании, которые обеспечивают соответствующую защиту от заражения, загрязнения или повреждения.

30. Помещения для проведения исследований исследуемых веществ (лекарственных средств) и образцов сравнения (контрольных образцов):

1) для предотвращения загрязнения или смешивания отводятся отдельные помещения и зоны для получения и хранения исследуемых веществ (лекарственных средств) и образцов сравнения (контрольных образцов);

2) помещения или зоны хранения испытуемых веществ располагаются отдаленно от комнат или зон, в которых размещаются испытательные системы, которые обеспечивают сохранения состава, концентрации, чистоты, стабильности и безопасное хранение опасных веществ.

31. Помещения для архивирования оборудуются для обеспечения безопасного хранения протоколов, планов, программ исследования, исходных данных, заключительных отчетов, проб испытуемых веществ и образцов. Расположение архива и режим работы защищает его содержимое от порчи.

32. Удаление (уничтожение) отходов осуществляется, не подвергая опасности проведение исследований и не искажая их результаты. Для этого требуется обеспечить соответствующие условия для сбора, хранения и вывоза отходов, а также процедур их дезактивации и последующей транспортировки.

Параграф 4. Оборудование, материалы и реактивы

33. Оборудование, включая компьютеризированные системы, используемые для сбора и хранения данных и для контроля факторов окружающей среды, которые имеют отношение к исследованию размещаются с учетом особенностей, целей и назначения, соответствующих видам проводимых исследований.

34. Оборудование, используемое в исследовании, периодически подвергаются техническому обслуживанию, калибровке, очистке в соответствии с утвержденными СОП.

35. Исключается отрицательное влияние на испытательные системы оборудований и материалов, используемые в исследовании.

36. Химические вещества, реактивы и растворы, используемые в исследовании, маркируются с указанием состава (в соответствующих случаях концентрации), срока годности и указаний об особенностях хранения. Содержит информацию об источнике получения, даты приготовления и стабильности.

Параграф 5. Тест-системы

37. Физические, химические:

1) оборудование, используемое для физико-химических исследований, имеет соответствие видам проводимых исследований;

2) обеспечение целостности физических, химических тест-систем.

38. Биологические:

1) обеспечение надлежащих условии для размещения, хранения, обработки и содержания биологических тест-систем с целью обеспечения соответствующего качества исследования;

2) вновь полученные животные и растительные испытательные системы изолируются в соответствии с утвержденными СОП. На начало исследования, испытательные системы проходят соответствующий карантин, допуск к использованию и соответствуют виду и целям исследования. Испытательные системы, пораженные болезнью или поврежденные в ходе исследования, изолируются и

проходят исследования, при необходимости сохраняется целостность исследования. Любая диагностика и исследование любого заболевания перед и в ходе исследования регистрируется документально;

3) ведется регистрация источника получения, даты и условий прибытия тест-систем ;

4) биологические испытательные системы проходят адаптацию к условиям исследований в течение соответствующего периода времени перед первым введением, применением исследуемого вещества или образца сравнения (контрольного образца);

5) для надлежащей идентификации используемые тест-системы обозначается соответствующей маркировкой;

6) при использовании помещения или контейнеры с испытательными системами следует периодически подвергать санитарной обработке. Любой материал, контактирующий с испытательной системой, не содержит загрязнителей на уровне, мешающем проведению исследования.

Параграф 6. Испытуемые вещества (лекарственные средства) и образцы сравнения (контрольные образцы)

39. Получение, обработка, отбор проб и хранение:

1) наличие информации о свойствах исследуемого вещества (лекарственного средства) и образцов сравнения (контрольных образцов), дате получения, сроке годности и полученном и использованном количестве в исследованиях;

2) указываются процедуры обработки, отбора проб, и хранения с целью обеспечения надлежащего уровня гомогенности и стабильности, исключающего загрязнение или смешивание;

3) на контейнере для хранения обозначается соответствующая идентифицирующая информация, срок годности и особенности хранения.

40. Описание свойств:

1) каждое исследуемое вещество (лекарственное средство) и образец сравнения (контрольный образец) соответствующим образом идентифицируется (например, код, идентификационный номер по реестру Химической реферативной службы Американского химического общества), с указанием их названия, физических, химических, биологических, фармакологических свойств;

2) в каждом исследовании требуется информация о номере серии, чистоте, составе, концентрации и других характеристиках исследуемого вещества (лекарственного средства) и образцов сравнения (контрольных образцов).

3) в тех случаях, когда исследуемое вещество (лекарственное средство) предоставлено спонсором, разрабатывается совместная процедура между спонсором (разработчиком) и испытательной лабораторией по проверке подлинности исследуемого вещества (лекарственного средства), предназначенного для исследования;

4) следует знать о стабильности испытуемого вещества (лекарственного средства) и образцов сравнения (контрольных образцов) в условиях хранения и исследований;

5) если исследуемое вещество (лекарственное средство) применяется с вспомогательным материалом, следует определить гомогенность, концентрацию и стабильность исследуемого вещества в этом материале;

6) в каждом исследовании, кроме краткосрочных, следует обеспечить архивное хранение образцов каждой серии исследуемого вещества (лекарственного средства) для аналитических целей.

Параграф 7. Стандартные операционные процедуры

41. Испытательная лаборатория имеет в наличии письменно оформленные СОП, утвержденные руководством испытательной лаборатории, которые предназначены для обеспечения качества и достоверности данных, полученных испытательной лабораторией в ходе проведения исследований. Внесение изменений в стандартные операционные процедуры одобряется руководством испытательной лаборатории.

42. В каждом отдельном подразделении и (или) каждой площадке испытательной лаборатории имеются копии действующих СОП, относящихся к их деятельности. В качестве дополнительных материалов к этим СОП используются опубликованные учебники, аналитические методы, статьи и руководства.

43. Отклонения от СОП, имеющих отношение к исследованию, документально оформляется, утверждается руководителем исследования и ведущим исследователем.

44. СОП разрабатывается, для каждого вида деятельности испытательной лаборатории. Перечень видов СОП, приведенных ниже является примерным.

45. Исследуемые вещества (лекарственные средства) и образцы сравнения (контрольные образцы): получение, идентификация, маркировка, обработка, отбор проб и хранение.

46. Оборудование, материалы и реактивы:

1) оборудование: использование, обслуживание, очистка и калибровка;

2) компьютеризированные системы: валидация, функционирование, обслуживание, безопасность, контроль за изменениями и резервная система;

3) материалы, реактивы и растворы: приготовление и маркировка.

47. Регистрация, подготовка отчетов, сохранение: кодирование исследований, сбор данных, подготовка отчетов, системы индексации, обработка данных, включая использование компьютеризированных систем.

48. Испытательные системы:

1) подготовка помещений и условий хранения испытательных систем;

2) процедуры получения, передачи, надлежащего размещения, хранения, описания, идентификации и обработки испытательной системы;

3) подготовка испытательной системы, наблюдения и анализы перед, в течение и в конце исследования;

4) размещение тест-систем на испытуемых площадках.

49. Процедуры обеспечения качества: работа персонала СОП по планированию, составлению графиков, проведению, документальному оформлению и подготовке отчетов об инспекциях.

Глава 4. Проведение исследования

Параграф 1. Протокол, план, программа исследования

50. В каждом исследовании имеется протокол, план, программа в письменной форме, согласованный руководством испытательной лаборатории и спонсором (разработчиком).

51. Протокол, план, программа исследования утверждается датированной подписью руководителя исследования.

52. Поправки протокола, плана, программы исследования имеет обоснование, одобряется датированной подписью руководителя исследования и приобщены к протоколу, плану, программе исследования.

Отклонения от протокола, плана, программы исследования имеет описание, объяснение, одобряется, своевременно датированы руководителем исследования или ведущим исследователем и сохранены с исходными данными исследования.

53. При краткосрочных исследованиях, используется общий протокол, план, программа исследования с соответствующими приложениями.

Параграф 2. Содержание протокола, плана, программы исследования

54. Идентификация исследования, исследуемого вещества (лекарственного средства) и образца сравнения (контрольного образца):

1) описание дизайна исследования;

2) информация о целях и задачах исследования;

3) идентификация исследуемого вещества (лекарственного средства) через код или название;

4) исследуемое вещество (лекарственное средство) его описание, природа происхождения и характеристики.

55. Информация о спонсоре (разработчике) и испытательной лаборатории:

1) название и адрес спонсора (разработчика);

2) название и адрес задействованных испытательных лабораторий и испытательных площадок;

3) фамилия и адрес руководителя исследования;

4) фамилия и адрес ведущего исследователя, фамилии исследователей, принимавших участие в исследовании.

56. Даты:

1) дата утверждения протокола, плана, программы исследования с подписью руководителя исследования. Дата утверждения протокола, плана, программы исследования с подписью руководства испытательной лаборатории и спонсора (разработчика);

2) предложенные экспериментальные даты начала и завершения исследования.

57. Приводится подробное описание методов исследований, наименований тест-систем, используемых в исследовании, с обоснованием их выбора, способы и пути введения исследуемого вещества (лекарственного средства), методы статистической обработки, иные документы по проведению исследований;

58. Проблемные вопросы (в соответствующих случаях):

1) обоснование выбора испытательной системы;

2) описание испытательной системы, с указанием таких данных как название вида, штамма, субштамма, источника получения, количества, вида животных, их массы тела, пола, возраста и другой важной информации;

3) способ применения и причина такого выбора;

4) уровни доз и (или) концентрации, частота и продолжительность применения;

5) подробная информация о структуре исследования, включая описание хронологии , всех методов, материалов и условий, вида и частоты проведенных анализов, измерений, наблюдений и исследований.

6) все сведения (данные) наблюдений сохраняются.

Параграф 3. Проведение исследования

59. Каждому исследованию присуждается уникальный номер. Все используемые в исследовании образцы, оборудование и материалы, документально отражается в материалах исследования, с целью их прослеживаемости. Исследование проводятся согласно протоколу, плану, программе исследования. Образцы исследуемых веществ (лекарственных средств) и образцы сравнения (контрольные образцы) маркируются соответствующими образом, обеспечивающим идентификацию.

60. Данные, получаемые в ходе исследования, точно и разборчиво регистрируются посредством раздельного внесения данных. На все записи ставятся подписи (визы) и датируются.

61. Поправки и изменения, вносимые в протокол, план, программу исследования, оформляются с указанием причин и обоснования, датируются и подписываются.

62. Данные, собираемые по мере прямого ввода в компьютер, имеют идентификацию на момент ввода данных лицом, отвечающим за прямой ввод данных.

Компьютеризированная система обеспечивает сохранение всех контрольных журналов со всеми изменениями данных, не скрывая исходные данные.

63. Доклинические (неклинические) исследования лекарственных средств проводятся в соответствии с порядком проведения доклинических (неклинических) исследований лекарственных средств согласно приложению 5 к Стандарту.

64. Многоцентровые исследования проводятся в соответствии с руководством по применению Стандарта для организации и проведения многоцентровых исследований согласно приложения 6 к Стандарту.

65. Компьютеризированные системы используются в проведении исследований в соответствии с руководством по применению принципов Стандарта к компьютеризированным системам согласно приложения 7 к Стандарту.

Глава 5. Оформление результатов исследования

Параграф 1. Общая информация

66. Для каждого исследования готовится заключительный отчет.

67. При проведении краткосрочных исследований следует подготовить стандартизированный заключительный отчет со специальным приложением об особенностях исследования.

68. При проведении долгосрочных исследований подготавливается промежуточный отчет.

69. Отчеты ведущих исследователей и специалистов, задействованных в исследовании, подписываются ими собственноручно и датируются.

70. Заключительный отчет подписывается руководителем исследования и датируется, с учетом достоверности данных.

Указывается степень соответствия принципам Стандарта. Заключительный отчет, при наличии, скрепляется печатью организации.

71. Изменения и дополнения в заключительном отчете представляется в форме поправок к отчету. Указывается причина исправлений или дополнений. Все поправки подписывается и датируется руководителем исследования.

72. Изменение формата заключительного отчета согласно требованиям государственной регистрации или уполномоченного органа не рассматривается как дополнение или поправка в заключительный отчет.

Параграф 2. Содержание заключительного отчета

73. Идентификация исследования, исследуемого вещества (лекарственного средства) и образца сравнения (контрольного образца):

1) развернутое описание дизайна исследования;

2) идентификация исследуемого вещества (лекарственного средства) через код или название;

3) идентификация образца сравнения (контрольного образца) по наименованию;

4) характеристика свойств исследуемого вещества (лекарственного средства), включая чистоту, стабильность и гомогенность.

74. Информация о спонсоре (разработчике) и испытательной лаборатории:

1) название и адрес спонсора (разработчика);

2) название и адрес задействованных испытательных лабораторий и испытательных площадок;

3) фамилия и адрес руководителя исследования;

4) фамилия и адрес ведущего исследователя;

5) фамилии специалистов, предоставивших свои отчеты для окончательного отчета.

75. Даты начала и завершения исследования и его этапов.

76. Цели и задачи исследования.

77. Описание материалов и методов исследований.

78. Описание используемых материалов и методов исследований:

1) описание исследуемого вещества (лекарственного средства), включая сведения о его физических, химических, биологических и фармацевтических свойствах, составе готовой лекарственной формы;

2) характеристика и обоснование тест-системы, отобранной для доклинических исследований;

3) в случае использования биологической тест-системы (животных) указать вид, возраст, количество животных в каждой группе, пол, показатель массы тела, источник питания;

4) режим дозирования, кратность и путь введения исследуемого вещества (лекарственного средства);

5) схема проведения доклинического (неклинического) исследования исследуемого вещества (лекарственного средства);

6) описание методов статистической обработки результатов.

79. Результаты:

1) краткий обзор результатов;

2) вся информация и данные, требуемые протоколом, планом, программой исследования;

3) предоставление результатов, включая расчеты и количественное определение статистической значимости, обобщающие таблицы (графики) с соответствующей статистической обработкой и комментариями к ним;

4) оценка и обсуждение результатов исследования и выводы.

80. Хранение:

Место хранения протокола, плана, программы, проб исследуемого вещества (лекарственного средства) и образцов сравнения (контрольных образцов), исходных данных заключительного отчета.

Глава 6. Хранение документов и материалов

81. Документы, имеющие отношение к исследованию, хранятся в архивах в течение не менее пяти лет после получения регистрации лекарственного средства, если иной период хранения не оговорен спонсором:

1) протокол, план, программа исследования, исходные данные, пробы исследуемого вещества (лекарственного средства) и образцов сравнения (контрольных образцов) и заключительный отчет о каждом исследовании;

2) документы обо всех проведенных инспекциях и аудитах;

3) документы о квалификациях, обучении, опыте и должностные инструкции персонала;

4) документы и отчеты об использовании и калибровке оборудования;

5) документы о валидации компьютеризированных систем;

6) документы обо всех предыдущих СОП;

7) документы о контроле состояния окружающей среды.

При отсутствии установленного периода хранения документов окончательное решение о времени хранения любых материалов исследования оформляется документально. Если пробы испытуемого вещества (лекарственного средства) и контрольных образцов или сами образцы утилизируют до истечения требуемого периода хранения по какой-либо причине, в таком случае указывается обоснование и оформляется документально. Пробы исследуемого вещества (лекарственного средства) и контрольных образцов или сами образцы хранятся в течение такого периода времени, когда качество препарата позволяет провести их оценку.

Для упорядочения хранения и облегчение извлечение информации данные, хранимые в архивах, идентифицируются.

82. Доступ к архивам имеет персонал, уполномоченный руководством. Перемещение данных из архива и в архив тщательно регистрируется.

83. Если испытательная лаборатория или архив испытательной лаборатории, работающий по контракту, прекращает деятельность и не имеет правопреемника, архив передается в архивы спонсора исследования (разработчика).

Глава 7. Инспектирование. Процедуры контроля соблюдения Стандарта

84. Уполномоченный орган осуществляет:

1) гарантирование за выполнение Стандарта по подбору квалифицированных кадров (инспекторов), имеющих требуемый технический, научный опыт;

2) публикование документов, разработанные в развитие Стандарта в пределах своей территории;

3) публикование документов о проведении инспекций, инструкции, периодичность инспекций и (или) графики проведения инспекций;

4) обмен информацией в отношении программ контроля соблюдения Стандарта, проводится в соответствии с руководством по обмену информацией в отношении программ контроля соблюдения принципов Стандарта согласно приложения 8 к Стандарту;

5) ведение учета инспекций испытательных лабораторий и их статуса соответствия Стандарту и аудитов исследований, и опубликование информации об этом в открытых источниках, как в национальных, так и в международных целях проводится в соответствии с руководством для органов по контролю соблюдения Стандарта по подготовке ежегодных обзоров проверенных испытательных лабораторий согласно приложения 9 к Стандарту;

6) обеспечение соблюдения конфиденциальности не только инспекторами, но также и другими лицами, имеющими доступ к конфиденциальной информации в результате осуществления деятельности по контролю соблюдения Стандарта;

7) обеспечение, за исключением случаев удаления коммерчески важной и конфиденциальной информации, предоставление отчетов об инспекциях испытательных лабораторий и аудитах исследований только в уполномоченный орган.

85. Требуемое количество инспекторов зависит от:

1) количества задействованных испытательных лабораторий в программе контроля соблюдения Стандарта;

2) периодичности оценки статуса соответствия Стандарту испытательных лабораторий;

3) количества и сложности исследований, проводимых испытательными лабораториями;

4) количества специальных инспекций или аудитов, проводимых по запросу уполномоченного органа.

86. Инспекторы владеют квалификацией и практическим опытом в ряде научных дисциплин, имеющих отношение к исследованиям химических соединений (включая лекарственные средства).

Уполномоченный орган осуществляет:

1) соответствующее обучение инспекторов, с учетом индивидуальных квалификаций и опыта;

2) проводить консультации, включая в соответствующих случаях совместные обучающие мероприятия с персоналом уполномоченных органов в других странах с целью содействия международной согласованности в истолковании и применении принципов Стандарта, а также при контроле их соблюдения.

87. Гарантировать отсутствие финансового или другого интереса у инспекционного персонала, включая экспертов, работающих по контракту, при инспекции испытательных лабораторий или аудите исследований, а также фирм, спонсирующих такие исследования.

88. Обеспечить инспекторов подходящими средствами идентификации:

Инспекторами являются:

1) лица из числа постоянного штата уполномоченного органа или фармацевтического инспектората;

2) лица, нанятые по договору уполномоченным органом для выполнения инспекций испытательных лабораторий или аудитов исследований.

89. Контроль соблюдения Стандарта предназначен для доказательства, что испытательные лаборатории применяют Стандарт при проведении исследований и гарантии, что полученные данные соответствуют нормам качества.

Программа контроля соблюдения Стандарта (далее - программа) включает:

1) положения об инспекциях испытательных лабораторий. Эти инспекции включают в себя инспекции общего характера и аудиты исследований, текущих или завершенных;

2) объем и масштаб программы. Программа включает в себя только ограниченное количество исследуемых веществ (лекарственных средств). Определяется объем контроля, как с учетом категорий лекарственных средств, так и видов исследований, проводимых на них (физические, химические, токсикологические и (или) экотоксикологические);

3) указание на механизмы, в соответствии с которыми испытательные лаборатории включаются в программу;

4) применение принципов Стандарта к данным по безопасности для здоровья и окружающей среды, собранным в регуляторных целях, является обязательным. Разрабатывается механизм, в соответствии с которым испытательные лаборатории функционирует в соответствии со Стандартом, проверяемым уполномоченным органом ;

5) предоставление информации о категориях инспекций испытательных лабораторий, аудитах исследований;

6) оказание на полномочия инспекторов в отношении прихода в испытательную лабораторию и их доступа к данным, являющихся собственностью испытательной лаборатории (включая образцы, СОП, другую документацию);

7) описание процедуры инспекции испытательной лаборатории и аудиты исследования для подтверждения соблюдения Стандарта.

В документации описываются процедуры, которые используются для изучения организационных процессов и условий, в соответствии с которыми исследования планируются, проводятся, контролируются и регистрируются.

Описываются действия, которые предпринимаются после инспекций испытательных лабораторий и аудитов исследований.

90. После завершения инспекции испытательных лабораторий и аудита исследований инспектор готовит письменный отчет о результатах.

91. Уполномоченный орган предпринимает действия при обнаружении отклонений от Стандарта в ходе или после инспекции испытательных лабораторий или аудита исследований. Соответствующие действия описаны в документах органа (организации) , осуществляющий контроль.

92. Если в ходе инспекции испытательной лаборатории или аудита исследования обнаружены незначительные отклонения от Стандарта, испытательная лаборатория осуществляет устранение выявленных отклонений. Инспектор в заранее оглашенное время возвращается в испытательную лабораторию и проверяет внесение изменений.

93. При отсутствии отклонений или при выявлении незначительных отклонений, уполномоченный орган:

1) выдает заключение о том, что испытательная лаборатория проинспектирована и ее деятельность соответствует Стандарту. Указывается дата инспекции и в соответствующих случаях категория проведенного исследования в испытательной лаборатории на данный момент. Эти заключения используются для предоставления информации в уполномоченные органы других стран;

2) составляет подробный отчет о результатах инспектирования.

94. При выявлении серьезных отклонений, действия, предпринимаемые органом по контролю соблюдения Стандарта, зависят от конкретных обстоятельств каждого случая и правовых или административных положений, в соответствии с которыми был утвержден контроль соблюдения Стандарта. В частности, предпринимаются следующие действия:

1) выдача заключения с подробностями обнаруженных несоответствий или погрешностей, которые влияют на достоверность исследований, проведенных в испытательной лаборатории;

2) выдача рекомендации, что исследование признано недействительным;

3) временное прекращение инспекций испытательных лабораторий или аудитов исследований в испытательной лаборатории и, если это возможно с административной точки зрения, удаление испытательной лаборатории из программы контроля соблюдения Стандарта или из любого существующего списка или реестра испытательных лабораторий, подлежащих инспекциям соблюдения Стандарта;

4) требование включения заключения с подробным описанием отклонений в специальный отчет об исследовании;

5) действия в суде, если возникают такие обстоятельства, и правовые, административные процедуры это допускают.

Глава 8. Общие принципы инспектирования

95. Инспекции на соответствие Стандарту проводятся в любой испытательной лаборатории, изучающей данные по безопасности для здоровья и окружающей среды в регуляторных целях. Требуются инспекторы для аудита данных в отношении физических, химических, токсикологических свойств вещества или препарата. В некоторых случаях инспекторам потребуется помощь экспертов в определенных дисциплинах.

96. В силу существования широкого разнообразия испытательных лабораторий (в рамках как планировки, так и структуры управления), а также разных видов исследований, с которым и сталкиваются инспекторы, им следует использовать свое собственное суждение для оценки степени и объема соответствия Стандарту. Инспекторы применяют непротиворечивые подходы при оценке, в случае конкретной испытательной лаборатории или исследования, достижения соответствующего уровня соблюдения каждого принципа Стандарта.

97. В деятельность инспекторов не входят изучение научной структуры исследования или объяснение результатов в отношении рисков для здоровья человека или окружающей среды. Эти аспекты рассматриваются уполномоченным органом.

98. Инспекции испытательных лабораторий и аудиты исследований неизбежно нарушают исследовательскую работу. Инспекторы осуществляют свою работу по строгому плану и по возможности учитывают желания управляющего персонала испытательной лаборатории в отношении времени посещения определенных площадок испытательной лаборатории.

99. В течение инспекций испытательных лабораторий и аудитов исследований инспекторы имеют доступ к конфиденциальной коммерчески важной информации. Важно гарантировать тот факт, чтобы эта информация была доступна только уполномоченному персоналу. Функции персонала по этому вопросу определены в программе контроля соблюдения Стандарта.

Параграф 1. Процедуры инспекции испытательной лаборатории

100. Предварительная инспекция. Цель - познакомить инспектора с испытательной лабораторией, которая подлежит инспекции на предмет структуры управления, физического расположения зданий и ряда исследований.

Перед проведением инспекции испытательной лаборатории или аудита исследования инспекторы знакомятся с испытательной лабораторией, подлежащей инспектированию. Следует изучить только существующую информацию об испытательной лаборатории. Сюда относятся предыдущие отчеты об инспекциях, расположение испытательной лаборатории, структурная схема организации, отчеты об исследованиях, протоколы и резюме персонала.

Ниже перечислена первостепенно нужная информация:

1) вид, величина и расположение испытательной лаборатории;

2) ряд исследований, которые будут анализироваться при инспекции;

3) структура управления испытательной лабораторией.

Инспекторы отмечают недостатки, выявленные предыдущими инспекциями испытательной лаборатории. В том случае, если в испытательной лаборатории ранее не проводили инспекции, для получения соответствующей информации проводится предварительная инспекция.

Испытательную лабораторию предварительно уведомляют о дате и времени приезда инспектора и продолжительности пребывания в здании. Это позволит соответствующему персоналу подготовить соответствующие документы. В тех случаях , когда инспекции подлежат определенные документы и записи, следует поставить об этом в известность испытательную лабораторию, заранее до начала проверки, чтобы эти данные были готовы без промедления в течение инспекции испытательной лаборатории.

101. Конференция в начале инспекции. Цель - проинформировать руководителей и персонал испытательной лаборатории о причине предстоящей инспекции испытательной лаборатории и аудите исследования, определить площадки испытательной лаборатории и исследование, выбранное для аудита, персонал и документы, задействованные в проверке.

В начале посещения испытательной лаборатории с руководителями испытательной лаборатории следует обсудить административные и практические моменты инспекции лаборатории и аудита исследования. В начале конференции инспекторы:

1) рассказывают о цели и масштабе проверки;

2) описывают документацию, которая будет нужна для инспекции испытательной лаборатории;

3) выясняют или запрашивают информацию о структуре управления (организации) и персонале испытательной лаборатории;

4) запрашивают информацию о проведении исследований, не подчиняющихся принципам Стандарта на территориях испытательной лаборатории, в которых проводятся доклинические (неклинические) исследования;

5) делают первоначальное определение отделений испытательной лаборатории, подлежащих проверке в ходе инспекции;

6) описывают документы и образцы, которые будут нужны для текущих и завершенных исследований, выбранных для аудита;

7) извещают о проведении заключительной конференции в конце инспекции.

Перед продолжением инспекции испытательной лаборатории инспекторам рекомендуется установить контакт со службой обеспечения качества (далее - СОК) испытательной лаборатории.

При инспекции испытательной лаборатории инспектор сопровождается сотрудником СОК.

Инспекторам предоставляется отдельное помещение для проверки документов и проведения других действий, связанных с инспекцией.

102. Инспекция организации и персонала. Целью данной инспекции является определение наличия достаточного количества квалифицированного персонала, кадровых ресурсов, инфраструктуры для проведения различных исследований. А также выявление соответствия требованиям организационной структуры и политики в отношении обучения персонала и контроля за состоянием здоровья персонала.

Руководство испытательной лаборатории представляет такие документы, как:

1) планы здания;

2) научно-исследовательские схемы организации и управления испытательной лаборатории;

3) резюме сотрудников, задействованных в исследованиях, выбранных для аудита;

4) перечень текущих и завершенных исследований с информацией о виде исследования, датах начала, завершения, системе исследований, способе применения исследуемого вещества и фамилии руководителя исследования;

5) политика контроля состояния здоровья персонала;

6) описание работы персонала, программы обучения персонала и все соответствующие документы;

7) указатель СОП испытательной лаборатории;

8) специфические СОП, имеющие отношение к исследованиям и процедурам, которые проходят инспекцию и аудит;

9) список руководителей исследования и спонсоров, имеющих отношение к аудиту исследования.

Инспектор проверяет:

1) перечень текущих и завершенных исследований для определения уровня работы, проделанной испытательной лабораторией;

2) фамилию и квалификации руководителя исследования, руководителя СОК и другого персонала;

3) наличие СОП для всех соответствующих областей проверки.

103. Инспекция программы обеспечения качества. Цель - определить соответствие методов обеспечения качества проводимых исследований принципам Стандарта.

Руководитель СОК показывает системы и способы проверки СОК и контроля исследований, а также способ регистрации наблюдений в течение контроля СОК.

Инспекторы проверяют:

1) квалификации руководителя и всего персонала СОК;

2) работу СОК независимо от персонала, задействованного в исследованиях;

3) характер планирования и проведения инспекций СОК, контроль определенных важных стадий исследования, имеющиеся в наличии ресурсы для проведения инспекций СОК и деятельность по контролю;

4) если исследования непродолжительные и контроль каждого исследования невозможен, наличие договоренности о проверке на выборочной основе;

5) масштаб и глубина контроля СОК в течение практических стадий исследования;

6) масштаб и глубина контроля СОК стандартных операций испытательной лаборатории;

7) процедуры СОК при проверке заключительного отчета с целью обеспечения его согласованности с исходными данными;

8) получение руководством испытательной лаборатории отчетов из СОК в отношении проблемных вопросов, которые влияют на качество или достоверность исследования;

9) действия, предпринимаемые СОК при обнаружении отклонений от нормы;

10) роль СОК в тех случаях, если они имеют место, когда исследования или их часть проводятся в контрактных испытательных лабораториях;

11) роль СОК в определенных случаях, если они имеют место, при пересмотре, изучении и внесении изменений в СОП.

104. Инспекция помещений испытательной лаборатории. Цель - определить, имеет ли испытательная лаборатория, внутри и снаружи, соответствующую величину, построение, месторасположение и соответствует ли требованиям проводимых исследований.

Инспектор проверяет:

1) позволяет ли структура испытательной лаборатории адекватную степень разделения, например, чтобы испытуемые вещества, животные, добавки, патологические образцы не подвергались перекрестной контаминации;

2) существование и надлежащее функционирование контроля окружающей среды в критических зонах, например, вивария и других биологических тест-системах, зоны хранения испытуемых веществ, зоны испытательной лаборатории;

3) общая организация отвечает требованиям, предъявляемым к испытательным лабораториям, и существуют, при необходимости, процедуры контроля сельскохозяйственных вредителей.

105. Инспекция обращения, размещения и локализации биологических тест-систем. Цель - определить в случае проведения исследований на животных и других биологических тест-системах, имеет ли испытательная лаборатория достаточные средства и условия для обращения с ними, размещения и локализации, предотвращения стрессовых обстановок, которые влияют на испытательную систему и на качество данных.

В испытательной лаборатории проводятся исследования, требующие привлечения разных видов животных или растений, а также микробных или других клеточных, или субклеточных систем. Вид используемых тест-систем определяет аспекты в отношении обращения, размещения и локализации, которые будет проверять инспектор.

В зависимости от тест-системы и по своему собственному мнению инспектор проверяет:

1) соответствие испытательной лаборатории используемым испытательным системам и требованиям исследования;

2) наличие договоренностей о карантине животных и растений, поступающих в испытательную лабораторию, и удовлетворительное функционирование этих договоренностей;

3) наличие договоренностей об изоляции животных (или других составляющих испытательной системы в случае необходимости), о которых известно или которых подозревают в заболевании или переносе заболеваний;

4) соответствующий требованиям контроль и регистрация данных о состоянии здоровья, поведении или других аспектах, которые имеют отношение к испытательной системе;

5) наличие соответствующего требованиям, надлежащего и эффективного оборудования для поддержания нужных условий окружающей среды, требуемых для каждой испытательной системы;

6) содержание в чистоте клеток животных, кормушек, резервуаров и других контейнеров, а также сопутствующего оборудования;

7) проведение при необходимости проверок условий окружающей среды и вспомогательных систем;

8) наличие оборудования для удаления и утилизации отходов животных и тест-систем, надлежащее содержание этого оборудования с целью минимизации заражения паразитами, запахов, опасности возникновения заболеваний и загрязнения окружающей среды;

9) наличие зон хранения корма для животных или аналогичных материалов для всех тест-систем. Эти зоны не используются для хранения других материалов, таких как испытуемые вещества, химикаты или дезинфицирующие вещества для контроля за сельскохозяйственными вредителями. Эти зоны отделяются от зон, в которых находятся животные или содержатся другие биологические испытательные системы;

10) защита хранящегося корма и подстилок от повреждений вследствие неблагоприятных условий окружающей среды, заражения или загрязнения.

Параграф 2. Инспекция оборудования, материалов и реактивов

106. Цель - определить, имеет ли испытательная лаборатория правильно размещенное операционное оборудование в достаточном количестве и достаточной

мощности для удовлетворения требований проводимых исследований в испытательной лаборатории; проверка надлежащей маркировки, использования и хранения материалов , реактивов и образцов.

Инспектор проверяет:

1) чистоту и надлежащее функционирование оборудования;

2) ведение регистрации данных о функционировании, содержании, калибровке и валидации измерительного оборудования и приборов (включая компьютеризированные системы);

3) надлежащую маркировку материалов и химических реактивов и их хранение при соответствующих температурах, соблюдение сроков годности. Маркировка на реактивах содержит источник получения, вид реактива, концентрацию и (или) другую соответствующую информацию;

4) на образцах указывается испытательная система, исследование, состав и дата взятия;

5) используемое оборудование и материалы не влияют в значительной степени на испытательные системы.

107. Инспекция тест-систем. Цель - определить наличие соответствующих требованиям процедур для обращения и контроля испытательных систем, которые нужны для проводимых исследований в испытательной лаборатории, например, химические и физические системы, клеточные и микробные системы, растения и животные.

108. Физические и химические системы. Инспектор проверяет:

1) если требуется протоколом, планом, программой исследования Ғ определение стабильности испытуемых и контрольных веществ и использование контрольных веществ, указанных в протоколах, программах исследования;

2) в автоматических системах данные, полученные в виде графиков, кривых самописца или компьютерных распечаток, регистрируются как исходные данные и архивируются.

109. Биологические тест-системы. Учитывая соответствующие аспекты, имеющие отношение к обращению, размещению и локализации биологических тест-систем, инспектор проверяет:

1) испытательные системы соответствуют тем, которые указаны в протоколах, программах исследования;

2) испытательные системы соответствуют требованиям и, при необходимости, однозначно идентифицированы в исследовании; наличие документов о получении тест-систем: количество полученных, использованных, замененных и утилизированных тест-систем;

3) надлежащая идентификация со всей нужной информацией помещения или контейнеров с испытательными системами;

4) обеспечение раздельного проведения исследований на одних видах животных (или одних биологических тест-системах), но на разных веществах;

5) соответствующее требованиям разделение видов животных (и других биологических тест-систем) в помещениях или по периодам времени;

6) соответствие условий биологической испытательной системы той системе, которая указана в протоколе, плане, программе исследования или в СОП в отношении таких аспектов, как температура или циклы дня и ночи;

7) соответствие регистрации получения, обращения, размещения или локализации, содержания и оценки состояния испытательным системам;

8) соответствие информации в письменном виде о проверке, карантине, заболеваемости, смертности, действии на окружающую среду, диагностике и исследовании животных и растительных тест-систем каждой биологической испытательной системы;

9) наличие положений о надлежащей утилизации тест-систем в конце исследований

.

110. Инспекция испытуемых и контрольных веществ. Цель - определить, имеет ли испытательная лаборатория процедуры, предназначенные для гарантии того, что подлинность, активность и состав испытуемых и контрольных веществ соответствует спецификациям, а также для надлежащего получения и хранения испытуемых и контрольных веществ.

Инспектор проверяет:

1) наличие информации в письменном виде о получении (включая идентификацию уполномоченного лица), обращении, отборе проб, использовании и хранении испытуемых и контрольных веществ;

2) надлежащую маркировку контейнеров с исследуемыми и контрольными веществами;

3) соответствие условий хранения для сохранения концентрации, чистоты и стабильности испытуемых и контрольных веществ;

4) наличие информации в письменном виде об определении подлинности, чистоты, состава, стабильности и предотвращении загрязнения испытуемых и контрольных веществ, если применимо;

5) в соответствующих случаях наличие процедур для определения гомогенности и стабильности смесей, содержащих испытуемые и контрольные вещества;

6) маркировку контейнеров, содержащих смеси (или растворы) испытуемых и контрольных веществ, и в соответствующих случаях регистрацию данных о гомогенности и стабильности их содержания;

7) если исследование длится более четырех недель, взятие образцов из каждой серии испытуемых и контрольных веществ в аналитических целях и их сохранение в течение соответствующего периода времени;

8) процедуры для смешанных веществ, предназначенные для предотвращения погрешностей при определении подлинности или перекрестного загрязнения.

111. Инспекция стандартных операционных процедур. Цель - определить, имеет ли испытательная лаборатория СОП в письменной форме в отношении всех важных аспектов своей деятельности, учитывая то, что одним из наиболее важных методов управления при контроле деятельности испытательной лаборатории является использование СОП в письменной форме. Это напрямую относится к типовым составляющим элементам исследований, проводимых в испытательной лаборатории.

Инспектор проверяет:

1) наличие в каждом помещении испытательной лаборатории соответствующих утвержденных копий СОП;

2) проведение процедур по пересмотру и обновлению СОП;

3) утверждение и датирование любых поправок и изменений в СОП;

4) документы с регистрацией предыдущих СОП;

5) наличие СОП, в частности, для следующих видов деятельности:

6) получение; определение подлинности, чистоты, состава и стабильности; маркировка; обращение; отбор проб; использование; хранение исследуемых веществ (лекарственных средств) и образцов сравнения (контрольных образцов);

7) использование, обслуживание, очистка, калибровка и валидация измерительного оборудования, компьютеризированных систем и оборудования по контролю состояния окружающей среды;

8) приготовление реактивов и дозирование исследуемых веществ (лекарственных средств) и образцов сравнения (контрольных образцов);

9) регистрация данных, подготовка отчетов, хранение и извлечение документов и отчетов;

10) подготовка и контроль состояния окружающей среды в помещениях с испытательными системами;

11) получение, перемещение, размещение, описание, определение подлинности и обращение с испытательными системами;

12) обращение с испытательными системами до начала, в течение и в конце исследования;

13) утилизация тест-систем;

14) использование очищающих средств и средств для контроля за сельскохозяйственными вредителями;

15) меры программы обеспечения качества.

Параграф 3. Инспекция проведения исследования

112. Цель - проверить наличие протокола, плана, программы исследования в письменной форме и соответствие протокола, плана, программы и проведения исследования принципам Стандарта.

Инспектор проверяет:

1) подпись руководителя исследования на протоколе, плане, программе исследования;

2) подпись и датирование руководителем исследования любых изменений протокола, программы исследования;

3) регистрацию даты согласования протокола, программы исследования со спонсором (в соответствующих случаях);

4) соответствие измерений, наблюдений и результатов протоколу, плану, программе исследования и СОП;

5) полная, своевременная, точная и разборчивая регистрация результатов этих измерений, наблюдений и результатов, подписание (или инициалы) и датирование;

6) изменения в исходных данных, включая данные, хранимые в компьютерах, не внесли неясность в документы, включая причину изменения и лицо, отвечающее за изменение, и дату, когда такое изменение было внесено;

7) идентификацию данных, созданных компьютером или сохраненных, наличие соответствующих процедур по защите этих данных от неуполномоченных изменений или утери;

8) надежность, точность и валидацию компьютеризированных систем, использованных в исследовании;

9) изучение и оценку непредвиденных обстоятельств, зарегистрированных в исходных данных;

10) согласованность и полнота результатов в отчетах исследования (промежуточных и заключительных) и правильное отображение исходных данных.

113. Инспекция представления отчета о результатах исследования. Цель - определить соответствие заключительных отчетов принципам Стандарта.

При изучении заключительного отчета инспектор проверяет:

1) подпись и датирование руководителем исследования с учетом валидации исследования и соответствие проведенного исследования принципам Стандарта;

2) подпись и датирование другими ведущими учеными в том случае, если прилагаются отчеты из сопутствующих дисциплин;

3) включение отчета об обеспечении качества, подпись и датирование;

4) внесение изменений персоналом;

5) архивное размещение всех образцов, проб и исходных данных.

114. Инспекция хранения данных. Цель - определить, имеет ли испытательная лаборатория соответствующие документы и отчеты, меры предосторожности по безопасному хранению документов и материалов.

Инспектор проверяет:

1) утверждение лица, отвечающего за архив;

2) устройства для хранения протоколов, планов, программ исследований, исходных данных (включая прерванные доклинические (неклинические) исследования), заключительных отчетов, образцов, проб и документов об образовании и обучении персонала;

3) процедуры для извлечения сохраненных данных;

4) ограничение доступа к архивам только для уполномоченного персонала, хранение документов у персонала, имеющего доступ к исходным данным, слайдам;

5) опись материалов, удаленных и восстановленных в архиве;

6) сохранение документов и материалов в течение требуемого периода времени, защита от утери или повреждения пожаром, неблагоприятными условиями окружающей среды.

115. Инспекции испытательных лабораторий включают в себя аудит исследований (текущих и завершенных). Проведение специфических аудитов исследований является требованием уполномоченного органа, и проводятся независимо от инспекций испытательных лабораторий. В силу существования большого разнообразия исследований, подвергаемые аудиту, применяется только общее руководство. Инспекторам и другим лицам, принимающим участие в аудите исследований, потребуется высказать собственное мнение о характере и масштабе исследований. Цель - восстановление исследования путем сравнения заключительного отчета с протоколом, планом, программой исследования, соответствующими СОП, исходными данными и другими сохраненными материалами.

116. При проведении аудита исследования инспектору:

1) получить фамилии, описание работы и краткое изложение обучения и опыта выбранного персонала, вовлеченного в проведение исследования;

2) проверить наличие достаточного количества персонала, обученного в определенных областях для проведения исследования;

3) изучить отдельные приспособления или специальное оборудование, используемое в исследовании, проверить документы о калибровке, эксплуатации и обслуживании такого оборудования;

4) изучить документы в отношении стабильности испытуемого вещества (лекарственного средства), результаты анализов исследуемого вещества (лекарственного средства) и образцов сравнения (контрольных образцов);

5) попытаться определить, по возможности при помощи интервьюирования, распределение обязанностей среди выбранных сотрудников, принимающих участие в исследовании, с целью подтверждения, что эти лица имели достаточно времени для выполнения своих задач, указанных в протоколе, плане, программе исследования или отчете;

6) получить копии всех документов в отношении процедур контроля или являющихся неотъемлемой частью исследования, включая:

7) протокол, план, программа исследования;

8) используемые СОП на момент проведения исследования;

9) журналы учета, лабораторные журналы, документы, рабочие таблицы, распечатки сохраненных в компьютере данных; в соответствующих случаях поверочные расчеты;

10) заключительный отчет;

11) если в исследованиях использовались, инспекторам зарегистрирует определенное количество отдельных животных с момента их прибытия в испытательную лабораторию до аутопсии. Инспектора обращает внимание на следующие записи: масса тела животных, прием пищи, воды, дозирование и введение препаратов, клинические наблюдения и результаты аутопсии, клиническая химия; патология.

117. После окончания инспекции испытательной лаборатории или аудита исследования инспектор готовится к обсуждению результатов с представителями испытательной лаборатории на заключительной конференции и подготавливает заключительный отчет (отчет о проведенной инспекции).

118. При обнаружении незначительных отклонений, в частности при инспекции крупной испытательной лаборатории, от требований принципов Стандарта, которые не оказывают серьезного влияния на достоверность исследований, проводимых в этой испытательной лаборатории. В таких случаях инспектор в отчете сообщает о том, что испытательная лаборатория работает согласно критериям Стандарта. Тем не менее, детали незначительных несоответствий или мелких погрешностей предоставляются руководству испытательной лаборатории. Руководство дает гарантии о принятии соответствующих мер по их устранению. Инспектор посещает испытательную лабораторию через заранее оговоренный период времени и проверяет принятие соответствующих мер.

119. Если в течение инспекции испытательной лаборатории или аудита исследования обнаружены серьезные отклонения от принципов Стандарта, которые, по мнению инспектора, влияют на достоверность исследования или на другие исследования, проводимые в испытательной лаборатории, инспектор сообщает об этом в уполномоченный орган. Действия, предпринимаемые этим органом и (или) уполномоченным органом в зависимости от ситуации, будут зависеть от характера и объема несоответствия, а также от юридических и (или) административных положений в программе соблюдения Стандарта.

120. Если аудит исследования проводился по запросу уполномоченного органа, нужно подготовить полный отчет о результатах и отправить в уполномоченный орган.

Глава 9. Арбитражные процедуры

121. Проблемы или разногласия во мнениях между инспекторами и руководством испытательной лаборатории разрешаются в ходе инспекции испытательной лаборатории или аудита исследований. Испытательная лаборатория заявляет протест против результатов инспекции испытательной лаборатории или аудита исследований на соответствие Стандарту и (или) в отношении действий в уполномоченный орган.

Глава 10. Система управления обеспечением качества

122. Руководство испытательной лаборатории отвечает за обеспечение работы испытательной лаборатории в целом в соответствии со Стандартом. Руководство при необходимости отвечает и делегирует обозначенные виды деятельности по контролю среднему звену руководства. Руководство отвечает за назначение и подбор соответствующего количества квалифицированного и опытного персонала, включая сотрудников для выполнения функций отдела обеспечения качества (далее - ОК).

123. В функции руководителя входит назначение соответствующего квалифицированного персонала для выполнения независимой функции ОК. Делегирование функций ОК, связанных с выполнением Стандарта, не нарушает независимость функционирования отдела ОК и не приводит вовлечение персонала СОК в проведение исследования, кроме исполнения функции контроля. Лицо, отвечающее за ОК, имеет прямой доступ к разным уровням руководства, в частности к руководству испытательной лаборатории высшего уровня.

124. Персонал отдела качества владеет соответствующими знаниями и имеет соответствующий опыт для исполнения своих функций. Сотрудники ознакомлены с процедурами исследований, стандартами и системами, используемыми в испытательной лаборатории или в ее интересах.

125. Лицам, назначенных для исполнения функций ОК, нужно иметь представление об основных принципах контролируемых видов деятельности. Они также имеют четкое представление о Стандарте.

126. В случае отсутствия специальных знаний или необходимости получения заключения еще одного лица рекомендуется обращение за экспертной помощью. Руководство обеспечивает наличие документально изложенной программы обучения, охватывающей все аспекты работы отдела ОК. При необходимости организовывается посещение внутренних и внешних семинаров и курсов. Рекомендуется обучение методам общения и улаживания конфликтов. Обучение проводится постоянно и подлежит периодической проверке.

127. Обучение персонала ОК оформляется документально, а также оценивается их компетентность. Эти документы постоянно обновляется и сохраняется.

128. Руководство отвечает за разработку, выпуск, распространение и сохранение СОП. Персонал ОК участвует в подготовке СОП, а также, в большей степени, проверяют СОП перед применением с целью оценки их ясности и соответствия принципам Стандарта.

129. Руководство обеспечивает доступность протокола, плана, программы исследования персоналу ОК перед началом исследования, с целью:

1) контроля соответствия протокола, плана, программы исследования принципам Стандарта;

2) оценки согласованности протокола, плана, программы исследования;

3) определения важных стадий исследования;

4) планирования программы контроля в отношении исследования.

130. После внесения изменений в протокол, план, программу исследования копии протокола, плана, программы передается в ОК для упрощения контроля исследования.

131. Программы ОК основаны на следующих видах инспекций:

1) инспекции исследований, включающие в себя инспекции, график проведения которых составлен согласно хронологии конкретного исследования и включает определение важных стадий исследования;

2) инспекции испытательных лабораторий, включающие в себя инспекции, инспекции общего оборудования и видов деятельности в испытательной лаборатории (в том числе монтаж, вспомогательные службы, компьютерная система, обучение, мониторинг окружающей среды, эксплуатация, калибровка);

3) инспекции процедур, проводящиеся независимо от конкретных исследований. Выполняются для контроля процедур или процессов повторяющегося характера и осуществляются на выборочной основе. Проводятся в тех случаях, когда один и тот же процесс в испытательной лаборатории осуществляется очень часто, вследствие чего проведение инспекций отдельных исследований считается неэффективным или нецелесообразным. Признается, что инспекции отдельных процессов в рамках конкретных этапов, осуществляемых очень часто, приводят к появлению некоторых исследований, не проверенных в индивидуальном порядке в ходе экспериментальных этапов.

132. Работа персонала ОК и процедуры планирования в отношении проведения, документирования и подготовки отчетов об инспекциях описаны в СОП. Следует вести учет запланированных и текущих исследований. ОК имеет доступ к последнему обновленному варианту основного графика. Такой учет нужен для планирования видов деятельности ОК и оценки ОК в испытательной лаборатории.

133. Программа ОК с инспекциями и аудитами подлежит проверке в отношении организации и управления. Как персонал, так и руководство делают обоснование выбора методов, выбранных для исполнения своей работы.

134. Уполномоченный орган при надобности запрашивает информацию о видах инспекций и датах их проведения, включая стадию инспектируемого исследования. Содержание отчетов о проведении инспекций СОК не рассматривается органом по контролю соблюдения Стандарта, для исключения препятствованию СОК в подготовке отчетов об инспекции. Уполномоченный орган периодически запрашивает доступ к содержанию отчетов об инспекциях, чтобы проверить надлежащее функционирование ОК. Уполномоченный органом не используются такие отчеты как способ установления недостатков в проведенных исследованиях.

135. Аудит исходных данных исследования ОК проводится разными способами. Отдел ОК при надобности проверяет документы в ходе экспериментальных этапов исследования, инспекций процесса или в ходе аудита заключительных отчетов. Руководство обеспечивает, чтобы все заключительные отчеты, в отношении которых заявлено соответствие Стандартам, были проверены ОК. Такой аудит проводится на заключительной стадии подготовки проекта отчета, когда все исходные данные собраны и не планируется вносить никаких изменений.

136. Целью аудита заключительного отчета является определение того, что:

1) исследование было проведено в соответствии с протоколом, планом, программой исследования и СОП;

2) исследование было точным и полным образом отражено в отчете;

3) отчет содержит все элементы, требуемые Стандартом;

4) отчет характеризуется последовательностью и внутренней непротиворечивостью;

5) первичные данные собраны полностью и в соответствии с требованиями Стандарта.

137. Сотрудникам СОК рекомендуется составлять заключительный отчет об аудите максимально подробно для того, чтобы была возможность реконструировать аудит. Устанавливаются процедуры, в соответствии с которыми ОК будет узнавать обо всех дополнениях и изменениях в протоколе, плане, программе исследования и отчете в ходе этапа аудита.

138. Перед подписанием заключения, ОК контролирует, чтобы все проблемные вопросы, затронутые в ходе аудита ОК, были соответствующим образом рассмотрены в заключительном отчете, все согласованные действия были выполнены, и чтобы никаких изменений, требующих дополнительного аудита, не было внесено в отчет.

139. Любые исправления или дополнения завершенного заключительного отчета могут стать объектом аудита со стороны СОК, после чего будет нужно предоставить пересмотренное или дополнительное заключение СОК.

140. Подписанное заключение об обеспечении качества включается в заключительный отчет, в котором указаны виды инспекций и даты их проведения, даты сообщения результатов инспекции руководству, руководителю исследования и, когда применимо, ведущему исследователю. В функции руководства входит проведение

процедур, гарантирующих, что заключение, выданное отделом ОК согласуется с заявлением руководителя исследования о соблюдении Стандарта и соответствует выданному заключительному отчету об исследовании.

141. Формат заключения ОК соответствует структуре отчета. Следует, чтобы заключение содержало полное название исследования, даты и стадии соответствующих видов контроля ОК. В случаях, когда инспекции отдельных исследований не являются частью запланированной программы обеспечения качества, обязательно наличие заключения, подробно описывающего контролирующие инспекции при краткосрочных исследованиях, когда повторяющиеся инспекции каждого исследования неэффективны или непрактичны.

142. Рекомендуется, чтобы заключение СОК было завершено только тогда, когда будет подтверждено заявление руководителя исследования о соответствии Стандарту. Заключение СОК также подтверждает факт, что в заключительном отчете отражены первичные данные. За руководителем исследования остается обеспечение того, чтобы в заключительном отчете были выделены области исследования, не соответствующие Стандарту.

143. Соответствие Стандарту является нормативным требованием для одобрения доклинических (неклинических) исследований. Некоторые испытательные лаборатории проводят на одной площадке исследования, которые предназначены и не предназначены для предоставления в уполномоченный орган. Если исследования, не предназначенные для предоставления в уполномоченный орган, проводятся не в соответствии с Стандартом, что негативно влияет на соответствие Стандарту исследований, регулируемых нормативными требованиями.

144. В списках исследований, проводимых ОК, обозначаются как регулируемые, так и не регулируемые нормативными требованиями исследования, чтобы позволить провести надлежащую оценку рабочей нагрузки, пригодность испытательных лабораторий и возможное взаимное влияние в процессе проведения испытаний. Для выполнения данной задачи СОК владеет доступом к актуализированному экземпляру основного плана-графика. Является неприемлемым заявлять о соответствии принципам Стандарта уже начатого исследования, не соответствующего требованиям принципам Стандарта. Если проведение исследования, обозначенного в качестве соответствующего принципам Стандарта, продолжается как исследование, не соответствующее Стандарту, это четко документально оформляется.

145. В небольших испытательных лабораториях в случае непрактичности содержания персонала, предназначенного исключительно для ОК. Руководство назначает не менее одного сотрудника, с постоянного или частичной занятостью, отвечающего за координацию ОК. Продолжительная работа персонала ОК нужна для накопления опыта и обеспечения непротиворечивой интерпретации данных ОК. Сотрудники, принимающие участие в исследованиях, соответствующих Стандарту,

выполняют функции ОК в отношении доклинических (неклинических) исследований, проводимых в других отделах испытательной лаборатории. Персонал, не являющийся штатным сотрудником испытательной лаборатории, выполняют функции ОК, если обеспечена соответствующая эффективность, требуемая для соответствия Стандарту.

146. Данная информация при необходимости дополнительно применяется к многоцентровым исследованиям, при условии четкого определения общей координации.

Приложение 1
к Стандарту надлежащей
лабораторной практики (GLP)

Руководство по применению Стандарта в краткосрочных Исследованиях

1. Общие положения:

1) Стандарт является общими и не касается какого-либо конкретного вида анализа или порядка тестирования. В условиях действия принципов Стандарта краткосрочные исследования составляют отдельную проблему для уполномоченного органа за соблюдением установленных норм, базирующихся на существовании конкретных методов и технических приемов;

2) краткосрочные биологические исследования включают изучение острой токсичности, ряд исследований мутагенности и исследования острой экотоксичности;

3) физико-химическими исследованиями считаются те исследования, анализы и измерения, которые имеют малую продолжительность, задействуют широко используемые методики и дают легко воспроизводимые результаты, зачастую представленные в виде простых численных величин или словесных выражений;

4) традиционные физико-химические исследования включают определение химических свойств, температуры плавления, упругости пара, коэффициента распределения, взрывчатых свойств и другие подобные исследования, для которых существуют инструкции по проведению тестов.

2. Программа обеспечения качества:

1) документальное оформление программы обеспечения качества включает описание пользы, полученной из инспекций исследования, испытательной лаборатории или процедур;

2) инспекции исследований планируются в соответствии с хронологией данного исследования, с привязкой к первому шагу, определяющему основные фазы эксперимента;

3) инспекции испытательных площадок не опираются на конкретные исследования, а охватывают производственные помещения и коммуникации, а также операции в

пределах испытательной лаборатории (в том числе оборудование, вспомогательные службы, компьютерная система, специальная подготовка, экологический мониторинг, техническое обслуживание, калибровка);

4) инспекции процессов также проводятся в независимости от конкретных исследований. Их выполняют с целью мониторинга операций и технологических процессов циклического характера и проводят в произвольном порядке. Данные инспекции имеют место, в случае если какая-либо операция очень часто повторяется в рамках испытательной лаборатории, в связи с чем проведение ориентированного на исследование контроля считается неэффективным или непрактичным. При организации ориентированных на технологию проверок, которые охватывают фазы с очень высокой частотой повторения, эмпирические этапы некоторых исследований могут отдельно не проверяться.

3. Функции персонала по обеспечению качества:

1) в связи с высокой повторяемостью и типовым характером определенных стандартных краткосрочных исследований в ходе эмпирической фазы исследования СОК отсутствует необходимость инспектировать по-отдельности каждое исследование. В данных обстоятельствах ориентированная на технологию программа контроля охватывает все виды исследований. В СОП обеспечения качества оговаривается периодичность таких инспекций, принимая во внимание численность, повторяемость и (или) сложность экспериментов, проводимых в данной лаборатории. Частота инспекций уточняется в соответствующих СОП обеспечения качества, и именно СОП гарантируют регулярность контроля всех процессов такого рода;

2) если отсутствуют отдельные ориентированные на исследование инспекции, то в отчете об обеспечении качества четко описывается, когда и какие виды инспекций проводились. Докладная записка об обеспечении качества свидетельствует об аудите итогового отчета.

4. Предметом стандартизации для биологических in vitro (ин витро) исследований является заражение испытательной системы. Испытательным лабораториям устанавливает материальную базу и процедуры, посредством которых такое вероятное загрязнение очевидно предотвращается и (или) контролируется.

5. Оборудование подлежит периодической проверке на предмет длительно сохраняющейся точности количественного определения. Калибровочные стандарты считается объектами сравнения, но необязательно оставлять для хранения.

6. Тест-системы:

1) физическая, химическая - следует периодически проверять, чистить, ремонтировать и калибровать оборудование, применяемое в физических, химических исследованиях в соответствии с СОП;

2) биологическая:

1) для тестовых систем in vitro требуется вести отчетность для документального подтверждения роста, жизнеспособности и отсутствия заражения серий. Для исследований in vitro следует определить подлинность и зафиксировать происхождение , подштамм и режим обслуживания тест-системы;

2) определение характеристик тестовой системы, в первую очередь для исследований in vitro. Основополагающим является обеспечение того, чтобы использовалась система тестирования, описанная в протоколе, плане, программе исследования и свободная от заражения;

3) изоляция тест-систем. В случае с краткосрочными биологическими исследованиями не обязательно требовать обособления животных и растительных тестовых систем. В СОП испытательной лаборатории определяется принцип оценки состояния здоровья (прошлая информация о колонии и поставщике, наблюдения, серологический анализ) и последующие действия;

4) контроль заражающих материалов в исследованиях in vitro. Надлежит предотвратить воздействие субстанций, которые мешают проведению анализа, на воду, лабораторную посуду и другое лабораторное оборудование. Чтобы выполнить данную задачу, в протокол, план, программу исследования следует включить контрольные группы. Кроме того, для осуществления этого задания применяется периодическое тестирование систем;

5) описание свойств питательных сред. Типы сред, компоненты и номера партий сред (использование антибиотиков, сыворотки) документально подтверждаются. В СОП рассматривается подготовка и приемка таких сред;

6) эксплуатация испытательной системы. В определенных обстоятельствах допускается повторное использование животных организмов или одновременное тестирование множественных испытуемых объектов на одном животном. Во всех этих случаях обеспечивается обязательное сохранение всей прошлой документации по предыдущему использованию животного организма, а в итоговом отчете делается ссылка на нее. При этом документально заверяется, что такие методы не препятствуют изучению исследуемого вещества.

7. Исследуемые вещества (лекарственные средства) и образцы сравнения (контрольные образцы):

1) предоставляются данные для адекватного составления спецификации в отношении каждой серии исследуемого вещества (лекарственного средства) и образца сравнения (контрольного образца). Если испытуемый объект находится на ранней стадии разработки, допускается выполнить аналитическое описание характеристик после проведения биологического исследования. Тем не менее, до даты начала исследования получает определенные сведения о химической структуре исследуемого вещества;

2) рекомендуется в надлежащих случаях определить стабильность исследуемого и ссылочного объектов в условиях хранения;

3) при отсутствии возможности параллельно выполнить подобные анализы для определенных краткосрочных биологических тестов, если промежуток времени между изготовлением и использованием обычно стабильной субстанции составляет несколько минут, требуется обоснование нецелесообразности определения устойчивости тестируемого изделия. По этим причинам очень важно указывать и одобрять в протоколе, плане, программе исследования аналитические требования, а также четко рассматривать их в итоговом отчете;

4) в случае физико-химических исследований допустимо отсутствие данных, относящихся к подпунктам 4) и 5) пункта 41 параграфа 6 главы 3 настоящего Стандарта, если исследования проводятся с целью их получения.

8. В функции руководства испытательной лаборатории входит контроль разработкой СОП для проводимых в лаборатории исследований.

9. Проведение исследования:

1) если конкретное краткосрочное исследование или серия подобных исследований регулярно проводится в рамках испытательной лаборатории, целесообразным является составление одного общего протокола, плана, программы исследования, содержащего большую часть основной информации, присутствие которой требуется. Информация заранее одобряется руководством испытательной лаборатории и руководителем исследования, отвечающим за подобные исследования, а также СОК;

2) связанные с экспериментом приложения к таким протоколам, планам, программам (подробные данные по тестируемому объекту, эмпирической дате начала) представляется в виде дополнительного документа, который нуждается только в подписи уполномоченного руководителя исследования с датой. Этот объединенный документ - общий протокол, план, программа исследования и связанное с исследованием приложение - представляет собой протокол, план, программу исследования. Подобные дополнения важно незамедлительно представлять руководству испытательной лаборатории и сотрудникам по обеспечению качества.

10. Содержание протокола, плана, программы исследования:

1) содержание общего протокола, плана, программы исследования и связанного с ними приложения соответствует описанному в параграфе 2 главы 4 и параграфе 2 главы 5 настоящего Стандарта со следующими уточнениями;

2) информация о характере и цели исследования не обязательна, если она содержится в описании дизайна;

3) вопросы подпунктов 1)-4) пункта 59 параграфа 2 главы 4 настоящего Стандарта исключаются при физико-химических экспериментах;

4) сведения по подпункту 5) пункта 59 параграфа 2 главы 4 настоящего Стандарта в целом возможно представление в краткой, обобщающей форме или со ссылкой на соответствующие СОП или руководства по тестированию.

11. Если осуществляются краткосрочные эксперименты с использованием общих протоколов, планов, программ исследования, целесообразно составление " стандартизированных итоговых отчетов", содержащих большую часть нужной для подобных отчетов общей информации. Они заранее утверждаются руководством испытательной лаборатории, а также руководитель исследование, отвечает за проведение подобных исследований. В таких случаях издаются связанные с исследованием расширения к таким отчетам (указанием подробных сведений об исследуемом объекте и полученных количественных результатов) в качестве дополнительного акта, нуждающегося только в подписи руководителя исследования с датой. Не допускается использование "шаблонного итогового отчета", в случае если протокол, план, программа исследования изменяется или в нем делаются поправки до или во время проведения исследования, вносятся только соответствующие дополнения в "шаблонный итоговый отчет".

Содержание итогового отчета:

1) состав полного итогового отчета ("стандартного итогового отчета" и связанного с исследованием приложения) согласовывается с требованиями, описанными в параграфе 2 главы 5 настоящего Стандарта с возможными отступлениями, указанными далее:

2) определение параметров исследуемого вещества (лекарственного вещества), включая чистоту, стабильность и однородность оказывается неактуальным, если исследование проводится для установления этих данных;

3) при надобности требуется отразить проведение аудита процедур. В заключении по обеспечению качества надлежит ясно указать, что итоговый отчет подвергался аудиту.

Приложение 2
к Стандарту надлежащей
лабораторной практики (GLP)

Руководство по применению Стандарта для исследований in vitro (ин витро)

1. Функции:

1) функции руководства испытательной лаборатории применяется для исследований in vitro и in vivo (ин виво). Требования к руководству испытательной лаборатории по обеспечению наличия квалифицированного персонала и соответствующего оборудования и аппаратуры для своевременного и надлежащего проведения исследования. Руководство испытательной лаборатории гарантирует, что персонал точно понимает выполняемые им функции. Для исследований in vitro при необходимости проводится специального обучения асептическим процедурам и

обращению с биологически опасными материалами. Для исследования in vitro при необходимости требуется наличие специальных зон и выполнение процедур для предотвращения загрязнения испытательной системы. Для некоторых исследований in vitro при необходимости требуется использование патентованных материалов или наборов для проведения исследования. Материалы, используемые в исследовании, соответствующем Стандарту, производятся и тестируются на соответствие с использованием надлежащей системы качества. таким образом, отвечает за их соответствие на изготовителя или поставщика, обязанность руководства испытательной лаборатории - подтвердить, что эти условия соответствующим образом выполнены путем оценивания деятельности, методик и политики поставщиков;

2) общие функции руководителя исследования не зависят от типа исследования, а функции, перечисленные в стандартах, применяются и к исследованиям in vitro. Руководитель исследования продолжает являться центральным и единственным лицом в обеспечении контроля исследования и отвечает за общее проведение исследования и формирование отчета об исследовании;

3) в исследованиях in vitro руководитель исследования уделяет особое внимание документальному оформлению обоснованности и характеристики тест-системы, деятельности, которая более сложная для осуществления в исследованиях in vitro. Использование определенных видов организмов обосновывается документированием таких характеристик, которые делают их подходящей моделью для оценки интересующих исследователя эффектов. Характеристика определенного животного осуществляется путем составления документа с указанием вида животного, штамма, субштамма, источника поставки, номера диапазона веса тела, пола и возраста;

4) для обоснования выбора тест-системы руководитель исследования оформляет документ о том, что метод исследования был официально утвержден или является структурно, функционально и (или) механически сходным с официально утвержденным эталонным методом исследований. Перед использованием новых методов исследований, являющихся структурно, функционально и (или) механически сходными с официально утвержденным эталонным методом исследований, руководитель исследования предоставляет документальное подтверждение о том, что новый метод исследований имеет сопоставимую эффективность при оценке с помощью надлежащего образца сравнения (контрольного образца);

5) документальное оформление характеристик систем in vitro является трудной задачей. Хотя руководитель исследования, с помощью поставщика, способен документировать некоторые характеристики тест-системы (линию клеток, возраст, пассажирование, происхождение), а также охарактеризовать испытательную систему, документально зафиксировав, что она обеспечивает нужную надежность при оценке с помощью надлежащего образца сравнения (контрольного образца), включая, при необходимости, объекты положительного, отрицательного контроля, необработанные

контрольные объекты и (или) объекты контроля реактива. В особых случаях рассматривается использование патентованных материалов или наборов для проведения испытаний in vitro. Эффективность таких материалов или испытательных комплектов гарантируется поставщиком, производителем или патентообладателем, и руководство испытательной лаборатории отвечает за то, что поставщик соответствует критериям качества, как указано выше, проверяя деятельность, методики и политику продавца, только руководитель исследования отвечает за подтверждение того, что характеристики данных материалов или наборов действительно отвечают требованиям проведения исследования и что наборы для проведения испытания соответствующим образом валидированы и подходят для предназначенной цели применения. Так как качество и надежность этих материалов или испытательных комплектов напрямую влияют на качество и надежность результатов исследования, руководитель исследования тщательно изучает и критически оценивает полноту и приемлемость документации по контролю качества, предоставленной поставщиком. Руководитель исследования оценивает соответствие системы качества, используемой изготовителем, и имеет в наличии все документы, нужные для оценки пригодности испытательной системы для использования (результаты исследований характеристик).

2. Персонал тщательно соблюдает требования к асептическим условиям, где они применяются, и осуществляет соответствующие процедуры при проведении исследований in vitro, чтобы избежать патогенного загрязнения испытательной системы. Аналогично, персонал применяет соответствующие практики чтобы избежать перекрестного загрязнения между испытательными системами и обеспечить чистоту исследования. Персонал исследования владеет и строго придерживается требований к изолированию испытательных систем и исследованиям с применением биологически опасных материалов. Во время исследований in vitro также применяется надлежащие меры предосторожности, чтобы свести к минимуму риски от использования опасных химических веществ.

3. В целом, деятельность, связанная с ОК, незначительно различается для исследований in vitro и in vivo. Исследования in vitro в некоторых случаях классифицируются как краткосрочные исследования; в таких случаях применяется требования приложения 1 Стандарта. Стандарт требует, чтобы СОК инспектировала, главным образом, критические фазы исследования, поэтому важно, чтобы в исследованиях in vitro СОК была хорошо осведомлена о том, что собой представляют критические фазы (и критические аспекты) таких исследований. Поэтому руководителю исследования, ведущим исследователям и исследовательскому персоналу совместно разрабатывает руководство по проведению инспекций службой обеспечения качества в соответствующих областях. Поскольку программа обеспечения качества распространяется и на специальные аспекты исследований in vitro, образование и обучение персонала СОК четко направлена на формирование

способности распознать потенциальные проблемы в специальных областях исследования in vitro.

4. Специальные области, подлежащие инспектированию, включают в себя процедуры и меры, не ограничиваясь ими:

1) мониторинг партий компонентов клеточных и тканевых культуральных сред, являющихся критически важными для эффективности испытательной системы (например, фетальная телячья сыворотка), и других материалов в отношении их воздействия на эффективность испытательной системы;

2) оценка и обеспечение функционального и (или) морфологического статуса (и целостности) клеток, тканей и других индикаторных материалов;

3) мониторинг потенциального загрязнения чужеродными клетками, микоплазмой и другими патогенами или другими случайными агентами;

4) очистка и обеззараживание оборудования и аппаратуры и сведение к минимуму источников загрязнения исследуемых элементов и тест-систем;

5) обеспечение надлежащего использования и обслуживания специализированного оборудования;

6) обеспечение надлежащей криоконсервации и восстановления клеток и тканей;

7) обеспечение надлежащих условий для извлечений материалов после хранения в замороженном состоянии;

8) обеспечение стерильности материалов и поставок, используемых для клеточных и тканевых культур;

9) поддержание соответствующего разделения между различными исследованиями и испытательными системами.

5. Стандарт устанавливает, что испытательные лаборатории были в соответствии требованиям к выполняемым в них исследованиям и что поддерживается соответствующее разделение между различными видами деятельности, чтобы обеспечить надлежащее и беспрепятственное выполнение каждого исследования. Для исследований in vitro обычно требуется ограниченное рабочее пространство и не требуется специальных помещений, исключающих проведение других исследований, предпринимаются меры с тем, чтобы обеспечить надлежащее разделение исследований in vitro, проводимых одновременно в одной и той же физической среде.

6. Оснащение тест-систем:

1) для обеспечения изоляции тест-систем следует иметь в наличии достаточное количество помещений или зон, обеспечивающих сведение к минимуму возможности загрязнения тест-систем;

2) инкубировать клетки или ткани, относящиеся к различным исследованиям, в одном и том же инкубаторе, при условии, что существует разделение в достаточной степени (имеются соответствующие идентификаторы, метки или раздельное размещение для отличия исследований), а также то, что ни один исследуемый элемент

не является достаточно летучим, чтобы внести загрязнение в другие исследования при совместном инкубировании;

3) разделение критических фаз исследований возможно не только в пространственном, но и временном отношении. Манипуляция с клеточными или тканевыми культурами, например, процедуры субкультивирования, добавление исследуемого элемента, обычно выполняется в кабинетах с вертикальным ламинарным воздухопотоком, чтобы обеспечить стерильность и защитить испытательные системы, а также персонал исследования и окружающую среду. При таких обстоятельствах соответствующее разделение для предотвращения перекрестного загрязнения между исследованиями обеспечивается путем последовательных манипуляций с испытательными тест-системами, используемыми в отдельных исследованиях, с помощью тщательной очистки и обеззараживания, стерилизации рабочих поверхностей кабинета и соответствующего лабораторного оборудования, используемого в различных видах деятельности, если это нужно;

4) наличие отведенных комнат или зон со специальным оборудованием, обеспечивающих долгосрочное хранение тест-систем. Оборудование, в том числе контейнеры для хранения, обеспечивают соответствующие условия для сохранения целостности тест-систем в течение длительного времени.

7. Стерильность является важным фактором в исследованиях in vitro. Помещения или зоны, используемые для подготовки и смешивания исследуемых и эталонных веществ со связующими веществами, оснащаются таким образом, чтобы обеспечить работу в асептических условиях и защиту испытательной системы и исследования путем сведения к минимуму возможности их загрязнения в ходе подготовки тестируемых и стандартных объектов (образцов).

8. Для целостности и надежности отдельных исследований in vitro обеспечиваются надлежащие условия для определенного оборудования (проведение регулярного технического обслуживания, контроль и калибрование микровесов, микропипеток, кабинетов с вертикальным ламинарным воздухопотоком или инкубаторов). Для специального оборудования определяется критические параметры, требующие постоянного контроля или настройки предельных величин, наряду с установкой сигнальных устройств.

9. Требования Стандарта к реагентам в отношении маркировки и сроков годности в равной степени применяются и к реагентам, используемым для исследований in vitro.

10. Испытательные системы in vitro - это, в основном, биологические системы, хотя некоторые из самых последних разработок, альтернативных обычным исследованиям in vivo (например, комплект генов для токсикогеномики), имеют некоторые признаки физико-химических тест-систем, а другие, например, токсикометабономика,

основываются, большей частью, на аналитической методологии. Испытательные комплекты, включая патентованные испытательные комплекты, также считаются испытательными системами.

11. Как и для любых других биологических тест-систем, определяется, поддерживается и ведется мониторинг соответствующих условий, чтобы обеспечить качество и целостность испытательной системы во время хранения и в ходе самого исследования. К этому относится документально оформленное определение, поддерживание и мониторинг жизнеспособности и реактивности испытательной системы, включая регистрацию количества пересевов клеток и показатели времени удвоения популяции. также регистрировать условия окружающей среды (уровень жидкого азота в системе замораживания жидким азотом для хранения, температура, влажность и концентрация CO2 в инкубаторах), а также любую манипуляцию с испытательной системой, требующуюся для поддержания ее качества и целостности (например, обработка антибиотиками или противогрибковыми средствами, субкультивирование, избирательное культивирование для сокращения частоты спонтанных случаев). Поскольку сохранение надлежащих условий окружающей среды во время хранения испытательной системы в значительно большей степени повлияет на качество данных, чем для других биологических систем, эти регистрационные данные особенно важны для поддержания качества и надежности данных.

12. В регистрационных данных исследования проанализирует и сохраняет документацию, полученную от поставщика тест-систем in vitro (например, происхождение, возраст, число пассажей, время удвоения клеток и прочие соответствующие характеристики, помогающие идентифицировать тест-систему). Для оценки жизнеспособности, пригодности (например, функционального и (или) морфологического статуса клеток и тканей, испытания на наличие известного или предполагаемого микробного или вирусного загрязнения) и чувствительности испытательной системы используется предварительно определенные критерии. Результаты таких оценок оформляются документально и содержатся в регистрационных записях исследования. Если такая оценка невозможна, как, при использовании культур первичных клеток или "восстановленных органов", между поставщиком и пользователем существуют механизмы оценки и документального оформления пригодности испытательной системы. Данные мониторинга и регистрации эффективности тест-системы относительно объектов отрицательного и положительного контроля служит достаточным доказательством чувствительности конкретной тест-системы. Какие-либо проблемы с испытательной системой, которые влияют на качество, достоверность и надежность исследования, оформляются документально и обсуждаются в заключительном отчете. Обращать внимание продавца на проблемы с испытательными системами, поставленными продавцом, и добиваться корректирующих мер.

13. Записи о тест-системах:

1) Стандарт требует хранение записей об источнике, дате поступления и состояния тест-систем при поступлении; для клеток и тканей такие записи включают не только непосредственный источник (коммерческого поставщика), но и источник происхождения, где были выделены клетки или ткани (первичные клетки или ткани с донорскими характеристиками; адаптированные клеточные линии из известных источников). Другие сведения, помимо прочего, включают:

метод, посредством которого изначально были получены клетки или ткани (получены из эксплантов тканей, биопсии нормальных или раковых тканей, перенос генов путем плазмидной трансфекции или вирусной трансдукции);

хронологию хранения;

количество пассажей клеточных линий;

условия культивирования и интервалы субкультивирования;

условия замораживания, размораживания.

Для трансгенных тест-систем устанавливается природа трансгена и вести соответствующее управление экспрессией трансгенов;

2) уделять особое внимание надлежащей маркировке тест-систем во время хранения и использования, что включает меры по обеспечению износостойкости маркировки. Всегда принимать меры по обеспечению правильной идентификации тест-систем, особенно если размер контейнеров и условия хранения (криососуды в жидком азоте, несколько тест-систем, хранящиеся в одном контейнере) являются критическими факторами для маркировки;

3) требования Стандарта для тест-систем и реагентов в отношении маркировки и сроков хранения в равной мере применяются и к наборам для проведения испытаний, используемых в качестве тест-систем in vitro. Все наборы для испытаний, используемые в качестве тест-систем или иным образом, с аналитическими целями, имеет срок годности. Продление данного срока годности осуществляется только на основе документально оформленной оценки (или анализа). Наборы для проведения испытаний, используемых в качестве тест-систем, подвергаются оценке, которая оформляется документально, и быть доказательством того, что даже после истечения срока годности реакция не отклоняется от исторических показателей контроля. Например, из ранее зарегистрированных наблюдаемых реакций соответствующей партии наборов для проведения испытаний по отношению к объектам положительного, отрицательного контроля и (или) контроля реактива (носителя, разбавителя). Документально оформленное решение руководителя исследования о продлении срока годности имеет доказательство для данного процесса оценки;

4) чтобы избежать возможной путаницы, номенклатура тест-систем и маркировка тест-систем точно определяется, а на всех записях, полученные при отдельных исследованиях, указывается официально принятое обозначение тест-систем.

14. В целом, не существует специальных требований к получению, обработке, отбору проб, хранению и определению характеристик тестируемых и стандартных образцов, используемых в исследованиях in vitro, где применяются испытательные системы, кроме перечисленных в Стандартах. Однако требуются асептические условия при их обработке, чтобы избежать микробного заражения тест-систем.

15. Определение концентрации и однородности, нужно для положительного, отрицательного контроля и (или) контроля реактивов (носителя, разбавителя), поскольку наличие этих показателей достаточное доказательство корректной, ожидаемой ответной реакции тест-системы на них.

16. Срок годности контрольных объектов (образцов) также продлевается на основании документальной оценки или анализа. Такая оценка составляется из документального подтверждения того, что реакция соответствующих тест-систем на объекты положительного, отрицательного контроля и (или) контроля реактива не отклоняется от хранящихся в испытательной лаборатории исторических показателей контроля, которые, в свою очередь, сопоставимы с опубликованными эталонными показателями.

17. В дополнение к примерам, приведенным в пункте 45 параграфа 7 главы 3 настоящего Стандарта, имеются виды деятельности и процессы, специфические для исследования in vitro, которые описывает в Стандартных операционных процедурах. Такие СОП дополнительно включают в себя следующие примеры деятельности испытательного центра, связанные с проведением испытаний in vitro, но не ограничиваться ими.

18. Мониторинг окружающей среды на наличие патогенных микроорганизмов в воздухе и на поверхностях, очистка и дезинфекция, действия, предпринимаемые в случае инфекции или загрязнения в испытательной лаборатории или зоне проведения испытания.

19. Использование, техническое обслуживание, контроль производительности, уборка и обеззараживание оборудования и инструментов, используемых в работе с культурами клеток и тканей (ламинарных шкафов и инкубаторов; мониторинг уровня жидкого азота в контейнерах для хранения тест-систем; калибровка и мониторинг температуры, влажности и уровней CO2 в инкубаторах).

20. Материалы, реагенты и растворы: оценка пригодности, продление сроков годности, оценка и поддержание стерильности, скрининг распространенных патогенных контаминантов; описание процедур выбора и использования растворителя (разбавителя, носителя); процедуры верификации совместимости растворителя (носителя) и тест-системы.

21. Тест-системы:

1) условия для хранения и процедуры для замораживания и размораживания клеток и тканей, исследование на распространенные патогены;

2) визуальный осмотр на наличие загрязняющих веществ;

3) процедуры проверки (с использованием критериев приемлемости) для обеспечения свойств и чувствительности тест-системы после прибытия и во время использования, как непосредственно после прибытия, так и в ходе использования;

4) морфологическая оценка, контроль фенотипа или стабильности кариотипа, контроль стабильности трансгена; режим инициирования культуры, условия культивирования с указанием интервалов субкультивирования; обработка биологически опасных материалов и тест-систем, процедуры утилизации тест-систем.

22. Проведение исследования: асептические техники, критерии приемлемости достоверности исследования, критерии для повторного проведения анализа.

23. Обеспечение качества:

1) определение критических фаз, частота инспекций;

2) проведение исследования и отчеты о результатах исследования.

24. Требования Стандарта к эффективности исследований in vitro идентичны требованиям, предъявляемым к традиционным исследованиям безопасности.

25. Существует несколько вопросов, характерных для исследования in vitro, которые отражается в протоколе, плане, программе исследования, а также в заключительном отчете об исследовании. Эти вопросы носят, в основном, научный, технический характер, как (научное) требование о том, что любой внутренний контроль (соответствующего объекта положительного, отрицательного контроля, контроля реактива и необработанного объекта), осуществляемый в целях контроля погрешностей и оценки эффективности тест-системы, выполняется одновременно с исследуемым веществом (лекарственным средством) во всех исследованиях in vitro.

26. Общие требования Стандарта к хранению применяются и к исследованиям in vitro. Сохранять образцы тест-систем, которые можно хранить в течение длительного времени, особенно тест-систем, наличие которых ограничено (например, специальные субклоны клеточных линий, трансгенные клетки и т.д.), чтобы можно было подтвердить идентичность испытательной системы и (или) возможность воспроизвести исследование.

27. Следует принимать во внимание возможность сохранения проб исследуемого вещества (лекарственного средства) тех исследований in vitro, которые относятся к категории краткосрочных, особенно в случаях, когда исследования in vitro составляют основу исследований безопасности.

28. Также хранить записи об исторических положительных, отрицательных, неиспользуемых результатах и (или) результатах средств контроля растворителя, используемых для установления допустимого диапазона реакции тест-системы.

Приложение 3
к Стандарту надлежащей
лабораторной практики (GLP)

Роль и функции руководителя исследования при проведении исследований согласно Стандарту

1. При исследовании руководитель исследования представляет собой единственное контролирующее лицо уполномоченный за полное научное руководство. В этом состоит главная роль руководителя исследования, и все служебные функции и обязательства, как обозначено в Стандарте, проистекают из нее. При исследовании в любой момент времени действует только один руководитель.

2. Должность руководителя исследования служит гарантией того, что контролируются научная, административная и исполнительная стороны исследования. Руководитель исследования достигает этого путем согласования усилий управляющего аппарата, научного, технического персонала и программы обеспечения качества.

3. При многоцентровых исследованиях, когда проводятся работы на более чем одной испытательной площадке, и руководитель исследования не имеет возможности осуществления непосредственного надзора, исследовательские операции контролируются подготовленным соответствующим образом, квалифицированным и опытным штатным сотрудником, именуемым главный исследователь. Действуя от имени руководителя исследования, он отвечает за проведение конкретных установленных фаз эксперимента в соответствии с применимыми принципами Стандарта.

4. Должность руководителя исследования обычно занимает работник, курирующий научные аспекты исследований, который отвечает за дизайн и утверждение протокола, плана, программы исследования, а также за наблюдение за сбором данных, анализом и отчетностью. На него возлагается обязанность делать итоговые общие выводы по результатам эксперимента. Как ведущий научный сотрудник руководитель исследования сотрудничает с другими исследователями и (или) ведущим исследователем, оставаясь в курсе полученных в ходе эксперимента данных, а также принимая и изучая соответствующие их индивидуальные доклады, чтобы включить в итоговый отчет исследования.

5. В административном порядке для правильного проведения эксперимента руководитель исследования требует и устанавливает соотношение ресурсов, предоставляемых руководствам, таких как персонал, оборудование и материальную базу, с тем, чтобы позаботиться о соответствующем их качестве и доступности согласно графику.

6. Соблюдение обязательных условий также входит в функции руководителя исследования. В этой роли он отвечает за обеспечение того, что исследование осуществляется в соответствии с Стандартом, для подтверждения чего требуется наличие подписи на итоговом отчете исследования.

7. Руководство испытательной лаборатории отвечает за обеспечение функционирования лаборатории в соответствии с Стандартом, что включает эффективную организацию во всех областях деятельности и назначение достаточного числа квалифицированных и опытных сотрудников, в том числе руководителей исследования, а при необходимости проведения исследования на нескольких площадках - ведущего(их) исследователя(ей).

8. Назначение руководителей исследования:

1) руководство испытательной лаборатории утверждает документ, определяющий процедуры выбора и назначения руководителей исследования, их заместителей и ведущих(их) исследователя(ей), если это требуется программами контроля соблюдения принципов Стандарта;

2) назначая для исследования руководителя, руководству испытательной лаборатории ознакомиться с текущей или ожидаемой рабочей нагрузкой данного сотрудника. Чтобы оценить объем работы, выполняемый каждым человеком в стенах испытательной лаборатории, можно использовать основной график работ, куда включена информация о видах и сроках проведения экспериментов, закрепленных за каждым руководителем исследования. Это также полезный управленческий инструмент при распределении исследований;

3) замена руководителя исследования и (или) ведущего исследователя производиться согласно установленным процедурам и оформляется документально.

9. Обучение и профессиональная подготовка руководителей исследования:

1) руководство обеспечивает документальное подтверждение обучения и профессиональной подготовки руководителя исследования по всем направлениям деятельности. Обучающая программа обеспечивает, чтобы руководители исследования обладали полным и четким пониманием Стандарта и соответствующей осведомленностью о порядке деятельности испытательной лаборатории. Сюда можно отнести знание и практическое владение другими инструкциями и распоряжениями, имеющими отношение к испытательной лаборатории и конкретному типу исследования. Профессиональная подготовка включает опыт работы под непосредственным надзором компетентных должностных лиц. Периоды наблюдения или стажировка в рамках каждого направления, задействованного в эксперименте, обеспечивают полезное основополагающее понимание соответствующих практических аспектов и научных принципов, а также помогать в установлении способов связи. Посещение внутриведомственных и независимых семинаров и курсов, участие в профессиональных обществах и доступ к подходящей литературе позволяет руководителям исследования поддерживать текущую осведомленность о разработках в их научной области. Профессиональное развитие проводятся непрерывно, и

подвергается периодическому пересмотру. Любое обучение и подготовку следует документально подтверждать и сохранять записи в течение времени, установленного соответствующими органами власти;

2) официальные отчеты о таких программах отражают последовательность практического обучения и давать ясное указание на тип исследования, в управлении которым сотрудник считается компетентным. Время от времени требуется дополнительная подготовка или переподготовка, после внедрения новой технологии, операций или нормативных требований.

10. Руководителем исследования является лицо, которое отвечает за научное проведение исследования и который подтверждает соответствие исследования Стандарту.

11. Начало исследования:

1) руководитель исследования своей подписью одобряет протокол, план, программу исследования, который подготавливается до момента начала исследования. В данном документе следует четко установить задачи и весь ход эксперимента, а также способ их достижения. Любые дополнения к протоколу, плану, программе исследования утверждаются, согласно указанному выше. В протоколе, плане, программе многоцентрового исследования следует определить и описать роль ведущего исследователя и каждого испытательной лаборатории, а также испытательных площадок в осуществлении эксперимента;

2) руководителю следует отвечать за исследование, подписывая протокол, план, программу исследования на дату, в момент чего тот становится официальным рабочим документом для данного исследования (дата начала исследования). В соответствующем случае руководитель исследования также гарантирует, что протокол, план, программа эксперимента подписывается спонсором и руководством;

3) перед датой начала исследования руководителю исследования следует предоставить персоналу по ОК доступ к протоколу, плану, программе исследования для проверки наличия в нем полной информации, нужной для соблюдения Стандарта;

4) до фактической даты начала эксперимента руководитель исследования обеспечивает весь персонал, занятый в эксперименте, копиями протокола, плана, программы исследования, в том числе сотрудников ОК;

5) перед тем, как начнутся какие-либо работы по исследованию, руководитель исследования следует удостовериться в том, что управление привлекло соответствующие ресурсы для реализации исследования, а также что в наличии имеются подходящие материалы для тестирования и испытательные системы.

12. Ход исследования:

1) руководитель исследования отвечает за комплексное управление исследованием. Он гарантирует то, что выполняются все установленные в протоколе, плане, программе исследования процедуры, включая поправки, и все полученные в течение исследования

данные полностью задокументированы. В документальном подтверждении нуждаются специфические технические обязанности, которые делегируются компетентному персоналу;

2) участие руководителя исследования в реализации исследования включает пересмотр исследовательских операций и информации для обеспечения выполнения установленных в протоколе, плане, программе исследования процедур и их согласованности со стандартными операционными процедурами. Сюда следует отнести данные, полученные с помощью компьютера. Чтобы это продемонстрировать, в отчетах исследования документально фиксируются виды и регулярность обзорных проверок;

3) поскольку все решения, которые влияют на целостность эксперимента, нуждаются, прежде всего, в одобрении руководителя исследования, то важно, чтобы он оставался в курсе динамики эксперимента. Это имеет особое значение после временного неучастия в исследовании и достигается только посредством сохранения эффективного общения со всеми научными, техническими и руководящими сотрудниками, а при многоцентровом исследовании - с ведущим исследователем. При необходимости порядок взаимодействия обеспечивает возможность быстро сообщить об отклонениях от протокола, плана, программы исследования, а также гарантирует документальное подтверждение возникающих проблем;

4) если данные записываются на бумаге, руководителю исследования следует позаботиться о том, чтобы полученные сведения полностью и точно документировались и создавались в соответствии с Стандартом. В отношении результатов, представленных в электронной форме в компьютеризированной системе, обязательства руководителя исследования остаются теми же, как и в отношении канцелярских систем. Кроме того, руководителю исследования следует убедиться в соответствии компьютеризированных систем предполагаемой области применения и их пригодности для использования в эксперименте.

13. Итоговый отчет:

1) итоговый отчет исследования составляется в форме детализированного научного документа, устанавливающего цель исследования, описывающего использованные методы и материалы, обобщающего и представляющего анализ полученных данных, а также излагающего сделанные выводы;

2) лишь убедившись в том, что итоговый отчет дает полное, достоверное и точное представление об исследовании и его результатах, руководителю исследования следует подписать и датировать отчет, с учетом верности сведений. Следует указать степень соответствия Стандарту. Ему следует также самому удостовериться, что имеется доклад ОК и были зафиксированы любые расхождения с протоколом, планом, программой исследования.

14. По окончании исследования (включая штатное завершение) руководитель исследования отвечает за своевременной архивации протокола, плана, программы исследования, итогового отчета, необработанных данных и связанного материала. В окончательный рапорт следует включить заявление, свидетельствующее о том, что все образцы исследуемого и референтного объектов, пробы, необработанные данные, протокол, план, программу исследования, итоговый отчет и другая соответствующая документация будут храниться. После передачи сведений в архивы, за них отвечает руководство.

15. Если все части исследования отданы на субподряд, руководитель исследования (и персонал ОК) будет осведомлен о степени соответствия данной лаборатории Стандарту. Когда организация, связанная договором, отвечает требованиям Стандарта, руководителю исследования надлежит в итоговом отчете указать это. Изменения к протоколу, плану, программе исследования и отклонения от него

16. Для подтверждения преднамеренного изменения дизайна исследования после даты его начала и до наступления события следует оформлять поправки к протоколу, плану, программе исследования. Можно также в результате неожиданного происшествия в ходе исследования, которое требует значительных мер, сделать дополнение. Дополнения, свидетельствующие о причине изменения, последовательно нумеруются, датируются, подписываются и направляются руководителем исследования всем получателям исходного протокола, плана, программы исследования.

17. В то время как поправка представляет собой запланированное изменение в протоколе, плане, программе исследования, отклонение является непредусмотренным изменением, происходящим во время осуществления эксперимента. В документации по исследованию следует фиксировать сведения об исследовании, в том числе расхождение с его протоколом, планом, программой. Данные записи могут инициироваться другими сотрудниками, занятыми в эксперименте, в таком случае все записи своевременно одобряться, описываться, обосновываться и датироваться руководителем исследования и (или) ведущим исследователем, а также храниться вместе с необработанными данными исследования. Руководитель исследования утверждает любые предпринимаемые корректирующие действия. Ему следует рассмотреть целесообразность консультации с другими научными сотрудниками для того, чтобы определить влияние любой подобной информации на исследование, и сообщить (и обсудить при необходимости) об этих отклонениях в итоговом отчете.

18. Квалификационные требования к руководителю исследования определяются обязательными условиями для каждого конкретного исследования. В функции руководства испытательной лаборатории входит установление этих критериев. Более того, руководство испытательной лаборатории отвечает за выбор, контроль и поддержку руководителя исследования, чтобы гарантировать проведение экспериментов в соответствии с Стандартом. Минимальные требования к

квалификации, установленные руководством испытательной лаборатории для должности руководителя исследования, отражается в персональных документах кадрового учета. В дополнение к серьезной технической подготовке (образованию) координирующая роль руководителя исследования требует, чтобы сильными сторонами данного лица были навыки в области коммуникации, решения проблем и управления.

19. Руководитель исследования отвечает за управление исследованием. Определение "уполномоченный за общее проведение исследований и заключительный отчет" растолковывается в широком смысле для таких исследований, в которых руководитель исследования географически удален от фактической экспериментальной работы. При наличии нескольких уровней управления, исследовательского персонала и персонала службы обеспечения качества очень важно, чтобы существовали четкие разграничения полномочий и коммуникационных связей, а также возложенных на них задач с тем, чтобы руководитель исследования мог эффективно выполнять свои функции по Стандарту. Это оформляется в письменной форме. При наличии исследований, проводящихся на нескольких испытательных площадках, руководство испытательной лаборатории обеспечивает четкие коммуникационные связи между руководителем исследования, ведущим(и) исследователем(ями), программой(ами) обеспечения качества и исследовательским персоналом.

20. В исследованиях, в которых уполномоченность делегирована ведущему исследователю, руководитель исследования будет опираться на данных сотрудников, чтобы гарантировать, что соответствующий этап исследования проводят в соответствии с планом исследования, соответствующим СОП и Стандарту. Ведущий исследователь связывается с руководителем исследования в случае происшествия, которое оказывает отрицательное воздействие на задачи, определенные в протоколе, плане, программе исследования. при возникновении событий, которые влияют на указанные в плане исследования объекты. Весь обмен информацией подтверждается документально.

21. На всех этапах эксперимента обязательно осуществляется взаимодействие между руководителем исследования и ОК.

22. Такое взаимодействие включает:

1) активное привлечение службы обеспечения качества, например, к своевременному рассмотрению протокола, плана, программы исследования, рассмотрению новых и пересмотренных СОП, посещению персоналом службы обеспечения качества совещаний в начале проведения исследования и решению возможных проблем, касающихся Стандарта;

2) быстрый ответ на отчеты об инспекции и аудите с указанием корректирующих действий и, при необходимости, поддержание связи с персоналом службы обеспечения

качества, научным и техническим персоналом с целью содействия в подаче ответов на полученные в ходе инспекции, аудита данные (результаты).

23. Руководитель исследования отвечает за общий ход исследования в соответствии с Стандартом. Руководителю исследования следует удостовериться в полном соответствии данным принципам каждого этапа исследования, в точном следовании протоколу, плану, программе исследования, а также в том, что все наблюдения полностью документируются. Теоретически данная уполномоченность полностью реализовываются только тогда, когда руководитель исследования постоянно присутствует во время проведения исследования. Это не всегда осуществимо на практике, так как неизбежно будут возникать периоды его отсутствия, во время которых появляется необходимость в его замене. Поскольку обстоятельства, при которых руководитель исследования заменяется, не определены в Стандарте, они рассматриваются на уровне выполняемых испытательной лабораторией СОП. Данные СОП имеют отношение к нужным для замены руководителя исследования процедурам и документации.

24. Решение о замене или временном делегировании уполномоченности принимает руководство испытательной лаборатории. Все подобные решения следует документировать в письменной форме. Существуют два условия, при которых рассматриваются варианты замен; оба из них имеют значение только для долгосрочных исследований, так как можно предположить, что в течение краткосрочного исследования руководитель исследования присутствует постоянно. Необходимость замены руководителя исследования, являющегося одним из ключевых сотрудников, очевидна в случае окончания срока его работы. В этом случае одной из сторон уполномоченного лица, пришедшего на замену руководителя исследования (при содействии персонала службы обеспечения качества), следует в кратчайшие сроки убедиться в соответствии исследований, проведенных на сегодняшний день, принципам Стандарта. Процедура и причины замены руководителя исследования оформляется документально и подтверждается руководством испытательной лаборатории. Также рекомендуется документирование результатов промежуточного рассмотрения соответствия принципам Стандарта в случае обнаружения недостатков или отклонений.

25. Ко второму кругу обстоятельств, приводящих к временному отсутствию руководителя исследования, относятся праздники, научные совещания, болезнь или несчастный случай. Краткосрочное отсутствие не требует формальной замены руководителя исследования, если при возникновении проблем или непредвиденных ситуаций с ним можно связаться. Если в период отсутствия руководителя исследования ожидается проведение значимых этапов исследования, они могут быть либо перенесены на более удобное время (с внесением, в случае необходимости, изменений в план исследования) или рассматривается замена руководителя исследования либо

путем формального выдвижения сотрудника в качестве замены руководителя исследования, либо временной передачи функций квалифицированному сотруднику для выполнения данного конкретного этапа исследования. Если отсутствие руководителя исследования более продолжительно, то предпочтение отдается замене, а не передаче функций.

26. Вернувшийся руководитель исследования независимо от того, был ли он заменен или нет во время его отсутствия, в кратчайшие сроки устанавливает, имели ли место отклонения от Стандарта. Отклонения от Стандарта, возникшие в отсутствие руководителя исследования, документирует возвратившийся руководитель исследования.

27. Подпись руководителя исследования, внесенная в заключительный отчет и имеющая юридическую силу, подтверждает уполномоченность руководителя исследования в отношении выполнения исследования в соответствии с Стандартом и достоверного представления первичных данных в заключительном отчете.

В то же время следует учитывать, что руководитель исследования юридический отвечает по законодательству и судопроизводству, а не Стандартом.

Приложение 4
к Стандарту надлежащей
лабораторной практики (GLP)

Роль и функции спонсора в применении Стандарта

1. У спонсора исследования помимо, прямых есть и косвенные задачи. Это обусловлено тем фактом, что спонсор часто является стороной, начинающей одно или несколько исследований, и напрямую предоставляет результаты исследований в уполномоченные органы. Поэтому спонсор принимает активное участие в подтверждении соответствия принципам Стандарта всех доклинических (неклинических) исследований безопасности здоровью человека и окружающей среды. Спонсоры не полагаются только на заверения испытательных лабораторий, нанятых для проведения таких исследований.

2. Спонсор:

1) лицо, которое начинает и обеспечивает финансирование и другую помощь при проведении доклинических (неклинических) исследований безопасности здоровья человека и окружающей среды (физическое лицо, компания, корпорация, ассоциация, научное или академическое учреждение, государственный орган или его структурное подразделение, а также любой другой орган, образованный на законном основании);

2) лицо, которое представляет результаты доклинических (неклинических) исследований безопасности здоровья человека и окружающей среды в уполномоченный орган для регистрации продукта или в других целях, когда требуется соблюдение Стандарта.

3. Спонсору следует знать о требованиях принципов Стандарта, в частности о тех, которые имеют отношение к руководству испытательной лаборатории и руководителю исследования, ведущему исследователю.

4. Если какие-то части исследования передаются спонсором на выполнение субподрядчикам, спонсор знает о том, что за исследование в целом отвечает руководитель исследования, включая достоверность исходных данных и отчет.

5. При заказе доклинических (неклинических) исследований безопасности здоровья человека и окружающей среды спонсору следует быть уверенным, что испытательная лаборатория подходит для проведения определенного вида исследования согласно Стандарту. Спонсор требует от испытательной лаборатории, что исследование проводились согласно Стандарту.

6. Существуют разные способы оценки способности испытательной лаборатории провести исследование согласно Стандарту. Целесообразно изучить работу испытательной лаборатории до проведения исследования, а также в ходе исследования, например, структуру, продолжительность и сложность исследования, чтобы убедиться, что технические средства, оборудование, СОП и персонал соответствуют Стандарту. Если испытательная лаборатория участвует в программе контроля соблюдения Стандарта, к работе можно привлечь уполномоченный орган для определения статуса соответствия испытательной лаборатории Стандарту.

7. Если в уполномоченный орган предоставляются несколько исследований в одном пакете, за достоверность всего пакета неизмененных заключительных отчетов отвечает спонсор. Следует, чтобы спонсор установил соответствующую связь между его представителями и всеми сторонами, участвующими в проведении исследования, например, руководителем исследования, отделом обеспечения качества и руководством испытательной лаборатории.

8. Уполномоченный орган требует утверждения протокола, плана, программы исследования спонсорами в силу правовых особенностей, с учетом достоверности данных исследований.

9. Если архив испытательной лаборатории, в связи с прекращением ее деятельности , передан в архивы спонсора, то он обеспечивает возможность надлежащего хранения и извлечения протоколов, планов, программ исследований, исходных данных, образцов, проб испытуемых и стандартных образцов и заключительных отчетов согласно Стандарту.

10. Спонсор сообщает испытательной лаборатории о известных потенциальных опасностях исследуемого вещества (лекарственного вещества) для здоровья человека или окружающей среды, а также о защитных мерах, которые будут предприняты персоналом испытательной лаборатории.

11. Стандарт включает требования к описанию свойств исследуемого вещества (лекарственного средства). Следует точно указывать название исследуемого вещества (

лекарственного средства) и его свойства. Определение свойств исследуемого вещества (лекарственного средства) выполняет испытательная лаборатория, работающий по контракту, или спонсор. Если требуется, чтобы свойства определил спонсор, этот факт отражается в заключительном отчете. Спонсорам не следует забывать о том, что результатом определения свойств не в соответствии с Стандартом приведет к отклонениям исследования.

12. Если информация о свойствах исследуемого вещества (лекарственного средства) не представлена спонсором испытательной лаборатории, работающей по контракту, этот факт также отражается в заключительном отчете.

13. Уполномоченными за научную достоверность исследования является руководитель исследования, а не спонсор, задачей которого является принятие решения исходя из результатов исследований, предоставлять или не предоставлять исследуемое вещество (лекарственное средство) на регистрацию в уполномоченный орган.

Приложение 5
к Стандарту надлежащей
лабораторной практики (GLP)

Порядок проведения доклинических (неклинических) исследований лекарственных средств

1. Целью доклинических (неклинических) исследований лекарственных средств является получение научными методами вне организма человека оценок и доказательств безопасности, качества и эффективности лекарственных средств.

Доклиническое (неклиническое) изучение безопасности лекарственных средств проводится с соблюдением требований Стандарта, обеспечивает качество и воспроизводимость полученных данных.

Доклиническое (неклиническое) изучение лекарственных средств проводится по следующим направлениям:

1) изучение фармакологии лекарственного средства (первичная и вторичная фармакодинамика и фармакология безопасности, фармакология лекарственного взаимодействия);

2) изучение фармакокинетики лекарственного средства (абсорбция, распределение, метаболизм, выведение, фармакокинетическое лекарственное взаимодействие, иные исследования фармакокинетики);

3) токсикологические исследования (токсичность при однократном и повторном введениях лекарственного средства, генотоксичность, канцерогенность, репродуктивная токсичность, эмбриотоксичность, местная переносимость, иные исследования токсичности).

Для организации и проведения доклинического (неклинического) исследования лекарственного средства разработчики лекарственных средств могут привлекать

научно-исследовательские организации, образовательные организации высшего образования, иные организации, имеющие нужную материально-техническую базу и квалифицированных специалистов в соответствующей области исследования.

Нужный объем и методология проведения доклинических (неклинических) исследований лекарственных средств определяется свойствами лекарственного средства и способом его производства.

2. Оценка общетоксического действия является обязательной для:

1) как для субстанции, так и готовых лекарственных форм новых оригинальных веществ;

2) новой лекарственной формы, если она содержит новые активные ингредиенты или вспомогательные вещества, не разрешенные для применения в медицинской практике;

3) лекарственной формы известных лекарственных средств при измененной технологии ее производства;

4) лекарственной формы известных лекарственных средств, рекомендованных для нового пути введения;

5) новых комбинаций разрешенных лекарственных средств, если установлено изменение фармакокинетических параметров компонентов.

3. Все новые лекарственные средства изучаются на грызунах (рандомбредных или линейных) и негрызунах. Длительность токсикологического эксперимента определяется продолжительностью его клинического применения (согласно таблице).

Длительность применения средства у человека	Длительность введения средства животным	
	Подострая токсичность	Хроническая токсичность
Однократно	5-7 дней	28 дней
2-6 дней	14 дней	90 дней
7-14 дней	28 дней	2 месяца
15-30 дней	28 дней	4 месяца
1-6 месяцев и более	90 дней	6-12 месяцев

4. Исследования на грызунах. Изучение острой токсичности:

1) животные: два вида (мыши, крысы) половозрелые, обоего пола;

2) число животных в группе не менее 5 животных;

3) путь введения: пероральный и парентеральный, включая рекомендованный для клинического применения;

4) дозы: 4-5 доз, достаточных для расчета DL50; если вещество обладает малой токсичностью, то следует ввести максимально возможную дозу при изучении острой токсичности с учетом технических возможностей;

5) при изучении острой токсичности, используется 5 групп животных;

6) среднесмертельная доза DL50 рассчитывается методом пробит-анализа;

7) частота введения: однократно;

8) период наблюдения: 14 дней;

9) экспериментальная программа: ежедневное наблюдение общего состояния, взвешивание животных 3 раза в течение периода наблюдения, вскрытие павших животных и всех выживших в конце эксперимента, макроскопическое описание, определение относительной массы органов и изучение гистологической структуры органов с выраженными макроскопическими изменениями.

5. Изучение подострой (субхронической) токсичности:

1) животные: один вид взрослых животных обоего пола;

2) число животных в группе не менее, чем по 10 особей обоего пола;

3) путь введения: рекомендованный для клинического применения;

4) дозы: три дозы с обязательным формированием контрольных групп самок и самцов; меньшая из исследуемых доз - терапевтическая, максимальная вызывает интоксикацию и частичную гибель животных, средняя выбирается между ними;

2) экспериментальная программа: ежедневная регистрация общего состояния, взвешивание 1 раз в неделю, потребление пищи каждым животным или группой, по крайней мере, 1 раз в неделю в течение эксперимента. До введения препарата и в течение эксперимента проводятся гематологические, биохимические, офтальмологические, физиологические исследования, проводится анализ мочи, а при необходимости дополнительные исследования.

Погибшие в течение эксперимента и умирающие животные подлежат вскрытию, макроскопическому описанию, органы взвешиваются и подвергаются гистологическому исследованию. В конце опыта все выжившие животные в каждой группе подвергаются вскрытию, макроскопическому описанию, органы взвешиваются.

Гематологические и биохимические исследования проводятся при завершении эксперимента и у умерших животных. Гистологическому исследованию подвергаются, все контрольные животные и те, которые подвергались воздействию наибольшей изученной дозы препарата. Органы и ткани животных остальных групп подвергаются гистологическому изучению по итогам исследования воздействия максимальной дозы и на основании макроскопических изменений органов.

6. Изучение хронической токсичности:

1) животные: один вид здоровых взрослых животных обоего пола;

2) число животных в каждой группе составляет не менее чем по 20 особей обоего пола;

3) путь введения: по возможности соответствует рекомендованному для клинического применения;

4) дозы: лекарственное средство изучается в трех дозах с осязательным выделением контрольной группы животных.

Если введение вещества требует растворителей или каких-либо добавок, то, наряду с интактным контролем нужен контроль, получающий соответствующий растворитель.

Выбор изучаемых доз в хроническом эксперименте базируется на результатах фармакологических исследований, острой и подострой токсичности. Наименьшая из изучаемых доз - эффективная доза для используемого в эксперименте вида животного.

Максимальная доза вызывает проявления интоксикации, но не гибель подопытных животных. Средняя доза занимает промежуточное положение между ними;

5) длительность введения: от 6 до 12 месяцев с частотой 7 раз в неделю;

6) экспериментальная программа: общее состояние всех животных регистрируется ежедневно; взвешивание производится 1 раз в неделю в первые 3 месяца эксперимента, затем 1 раз в месяц; потребление пищи каждым животным или группой измеряется 1 раз в месяц; у части животных каждой группы следует провести анализ мочи, офтальмологические, гематологические, биохимические и физиологические исследования каждые 6 месяцев в течение введения препарата.

Интегральные тесты: выживаемость, прирост массы тела, потребление пищи, общее поведение, осмотр, пальпация, ректальная температура.

Гематологические исследования: гематокрит, гемоглобин, количество эритроцитов, цветовой показатель, скорость оседания эритроцитов, средний объем эритроцитов, количество лейкоцитов, лейкограмма, тромбоциты, ретикулоциты, миелограмма, коагулограмма.

Биохимические исследования сыворотки крови: аспартатрансаминаза, аланинтрансаминаза, лактатдегидрогеназа, билирубин, глюкоза, ионы натрия, калия, общий белок, мочевина, креатинин, щелочная фосфатаза, общие липиды, общий холестерин.

Исследование мочи: спонтанный диурез, pH мочи, белок, билирубин, сахар, кетоновые тела, уробилиноген, мочевина, ионы натрия, калия, анализ осадка мочи.

Нагрузочные пробы: бромсульфалеиновая проба, длительность "гексеналового сна", оценка секреторной функции почек по экскреции фенолового красного.

Физиологические исследования: тест "открытого" поля, спонтанная двигательная активность, исследовательский рефлекс, рефлекс активного и пассивного избегания, суммация подпороговых импульсов, электрокардиография, измерение кровяного давления.

Патоморфологические исследования: гистологическому исследованию подвергаются следующие органы и ткани животных: кожа, молочные железы, лимфатические узлы, подчелюстные железы, грудина, бедро, костный мозг, тимус, трахея, легкие, сердце*, щитовидная железа, пара- щитовидная железа, язык, пищевод, желудок, 12-перстная кишка, тонкий кишечник, толстый кишечник, печень*, поджелудочная железа, селезенка*, почки*, надпочечники*, мочевой пузырь, семенные пузырьки, простата*, яички*, яичники*, матка, влагалище, головной мозг*, гипофиз*, спинной мозг, глазное яблоко и другие органы и ткани с макроскопическими изменениями. При этом органы, отмеченные звездочкой, взвешиваются.

Погибшие и умирающие животные подвергаются вскрытию, описывается макроскопически, органы взвешиваются и подвергаются гистологическому исследованию.

После прекращения введения препарата часть животных оставляется для изучения восстановительного периода, если установлены функциональные изменения; остальные выжившие животные подвергаются вскрытию, макроскопическому описанию, органы взвешиваются.

Гистологическому исследованию подвергаются животные контрольной группы и группы, подвергающейся воздействию максимальной дозы препарата; органы животных других групп подвергаются гистологическому исследованию по мере необходимости, при обнаружении макроскопических изменений в органах, при выявлении органов-мишеней; необходимые гематологические и биохимические исследования проводятся во всех группах при забое.

7. Исследования на негрызунах (собаки-бигль, обезьяны). Острая токсичность:

1) животные: один вид животных;

2) число животных в группе не менее 2-х животных;

3) путь введения: рекомендованный для клинического применения;

4) дозы: две дозы для ориентировочного определения летальной дозы;

5) частота введения: однократно;

6) длительность наблюдения: 14 дней;

7) экспериментальная программа: ежедневное наблюдение за общим состоянием, взвешивание не менее 3-х раз за период наблюдения, лабораторные исследования по мере необходимости, в конце периода наблюдения или после гибели все животные каждой группы вскрываются, описываются макроскопически, органы взвешиваются, подвергаются гистологическому исследованию по мере необходимости.

8. Подострая токсичность:

1) животные: 1 вид обоего пола;

2) число животных: не менее 3-х в группе каждого пола;

3) путь введения: соответствующий рекомендованному для клинического применения;

4) дозы: три дозы лекарственного средства подергаются изучению на животных обоего пола;

5) контрольная группа: обязательно формирование интактной группы; при использовании растворителей, добавок или капсул для введения субстанции, нужна дополнительная контрольная группа с введением вышеназванного компонента;

6) срок введения: 28 или 90 дней при ежедневном введении в течение недели;

7) экспериментальная программа: ежедневное наблюдение за общим состоянием; взвешивание и контроль потребления пищи 1 раз в неделю; гематологические,

биохимические, офтальмологические, физиологические исследования по мере необходимости проводятся у всех животных в каждой группе.

Погибшие животные подлежат вскрытию, макроскопическому обследованию, органы взвешиваются и исследуются гистологически. Гематологические и биохимические исследования производятся у погибающих животных с последующим их вскрытием, макроскопическим исследованием, взвешиванием и гистологическим изучением органов;

В конце эксперимента у всех выживших животных проводятся гематологические, биохимические, офтальмологические исследования, анализ мочи, а при необходимости и другие лабораторные исследования. Эксперимент завершает аутопсия, макроскопическое обследование, взвешивание гистологическое изучение органов и тканей.

9. Хроническая токсичность:

1) животные: один вид обоего пола;

2) количество животных: не менее, чем по 4 животных обоего пола;

3) путь введения: рекомендованный для клинического применения;

4) дозы: три дозы и контроль для животных обоего пола;

5) контрольная группа: интактный контроль и контроль с введением соответствующего растворителя, если он используется в эксперименте;

6) длительность введения: 6 месяцев или 1 год при введении препарата 7 дней в неделю;

7) экспериментальная программа: ежедневное обследование; взвешивание и определение потребления пищи 1 раз в неделю в первые 3 месяца, а затем 1 раз каждый месяц; гематологические, биохимические, офтальмологические, физиологические исследования, анализ мочи и при необходимости другие лабораторные исследования проводятся у всех животных каждой группы.

Погибшие животные в течение эксперимента подлежат вскрытию, макроскопическому описанию, органы взвешиваются и подвергаются гистологическому изучению.

В конце эксперимента у всех выживших животных проводятся гематологические, биохимические, офтальмологические исследования, анализ мочи и другие лабораторные исследования по необходимости; животные вскрываются, обследуются макроскопически, органы взвешиваются и подвергаются гистологическому исследованию.

10. Основные критерии оценки вредности и опасности токсического действия фармакологических средств:

1) статистически достоверные изменения функциональных показателей, выходящих за пределы сезонных норм;

2) крытые функциональные нарушения, выявляемые при функциональных нагрузках;

3) дозовая зависимость выявленных функциональных и структурных изменений;

4) стабильность выявленных изменений, сохраняющихся при отмене воздействия изучаемых веществ;

5) корреляция функциональных и структурных нарушений в органах и тканях;

6) малая широта терапевтического эффекта и реальная возможность передозировки препарата.

11. Изучение иммунотоксичности и аллергенности. Обязательному тестированию подлежат:

1) субстанции и все лекарственные формы;

2) новые лекарственные формы, содержащие вспомогательные вещества, не разрешенные для применения и медицинской практике и не изученные ранее на этот вид активности, при этом каждое из этих веществ исследуют отдельно;

3) фиксированные комбинации нескольких фармакологических веществ в одной лекарственной форме - с изучением самой комбинации и каждого ингредиента в отдельности;

4) лекарственные средства с новым составом лекарственной формы, изменением технологии ее изготовления или состава вспомогательных веществ - с изучением только непосредственно готовой лекарственной формы.

12. Тестирование на иммунотоксичность и аллергенность не обязательно для лекарственных средств со следующими показателями:

1) для лечения злокачественных новообразований у взрослых;

2) для лечения заболеваний, представляющих непосредственную угрозу для жизни;

3) новых иммуномодулирующих средств, влияние которых на иммунную систему подробно изучено;

4) диагностикумы in vitro.

13. Предварительное изучение проводится с целью определения наиболее чувствительной мишени для ксенобиотика и определения его минимально действующей дозы. Наиболее оптимальным является испытание 2-х уровней доз. Минимальная доза - близкая к рекомендуемой для клинических испытаний терапевтическая доза (1TD), максимальная - на порядок выше рекомендуемой для клинических испытаний (10TD), но не выходящая за интервал терапевтической широты действия лекарственного средства.

В случае, если реальная терапевтическая доза вещества неизвестна, то для сенсибилизации животных можно использовать дозы, последовательно на порядок меньше чем DL50 (1/10; 1/100; 1/1000 от DL50) при соответствующем способе введения.

14. Животные. Изучение проводится на линейных животных обоего пола. При выборе животных следует учитывать особенности генного контроля. Поскольку у высоко- и низкоотвечающих линий под влиянием ксенобиотиков наблюдается различная модуляция иммуногенеза, в эксперимент следует включать обе оппозитивные группы животных.

Желательно проводить исследования на животных 6-8 недельного возраста.

15. В иммунологическом эксперименте обычно используются линейные животные:

1) мыши:

С57Б1/И-2В/ - низкореагирующие на эритроциты барана (ЭБ);

СВА/Н-2К/; BALB/c/H-2d/ - высокореагирующие на ЭБ;

СВА; DBA/2J/H-2d/; BALB/c - высокая цитотоксическая активность естественных киллеров (ЕК);

A/S и /H-2d/; AKP/J/H-2K - слабая цитотоксическая активность ЕК;

/CBAxC57BL/F| - используют в реакции трансплантат против хозяина;

BALB/c; C57BL; C3H/He/H-2к - содержат высокий уровень комплемента;

Рандомбредные крысы ОИ - продуцирующие IgE;

Морские свинки Hardy.

Число животных. Группы состоят не менее чем из 10 животных, с учетом получения статистически достоверных экспериментальных данных.

Путь введения, рекомендованный для клинического применения.

Уровень доз. Желательно использовать не менее 2-х уровней доз.

Режим введения. Продолжительность введения вещества подбирается индивидуально, исходить следует из рекомендаций по длительности применения препарата в клинике и сроков, необходимых для получения оптимального иммунного ответа или аллергической реакции в эксперименте.

Экспериментальные исследования: перед введением тест-препаратов у животных снимаются фоновые показатели, которые подлежат изучению в опыте (фагоцитоз, хемотаксис, содержание IgA, IgG, IgM); если тестируемое вещество обладает выраженной реакционной способностью, в экспериментах на животных определяют его влияние на вес и клеточность центральных и периферических органов иммунитета и формулу крови.

16. Основное изучение иммунотоксического и аллергенного действия:

Животные. Используются не менее двух видов животных обоего пола.

Число животных. Экспериментальные группы состоят не менее чем из 10 животных обоего пола. Если иммунотоксическое и аллергенное действие изучается в динамике, нужно увеличивать количество животных в группе для забоя их в определенные сроки исследования. Каждая группа рандомизируется по весовым показателям.

Путь введения. Путь введения соответствует пути клинического назначения препарата. В случае, если рекомендуемый путь, введения в клинике нельзя повторить в

эксперименте, тогда экспериментатор оставляет за собой право использовать путь введения лекарственного средства, который вызывает наиболее сильный иммунный ответ или аллергенное действие с учетом того, что чувствительность иммунной системы человека к ксенобиотикам на несколько порядков выше, чем у животных. В связи с этим часто вводят тест- препарат вместе с полным или неполным адъювантом Фрейнда.

Уровень доз. Подопытные животные получают не менее 2-х уровней доз для каждого пола, контрольные животные получают в том же объеме и кратности используемый растворитель.

Контроль. В исследования включается группа позитивного контроля на иммуноактивность при обязательном интактном контроле.

Продолжительность введения. Определяется в зависимости от изучаемых иммунологических и аллергологических показателей с учетом получения оптимального иммунного ответа.

Период наблюдения. Изучение функционального состояния иммунной системы продолжается в течение 1 месяца после окончания эксперимента для выяснения обратимости нарушений, вызванных тестируемым препаратом.

Методы оценки аллергенного действия тестируемого препарата: оценка анафилактогенной активности в реакции общей анафилаксии (анафилактический шок); активная кожная анафилаксия; реакция гиперчувствительности "замедленного" типа на мышах; реакция иммунных комплексов; метод накожных аппликаций.

Методы in situ: методы оценки чувствительности гладких мышц трахеобронхиальной цепочки к исследуемым препаратам в эксперименте на морских спинках.

Тесты in vitro: реакция непрямой дегрануляции тучных клеток; реакция торможения миграции макрофагов; псевдоаллергические реакции (тест Шор).

Оценку иммунотоксичности лекарственного средства рекомендуется проводить в два этапа.

Первый этап оценки позволяет получить минимум интегральных характеристик, охватывающих практически все функции иммунной системы и включает:

1) суммарную оценку состояния гуморального иммунитета (реакция гемагглютинации;

2) определение содержания антителообразующих клеток; иммунизация эритроцитами барана);

3) суммарную оценку состояния Т-клеточного иммунитета - пролиферации в аллосмешанной культуре лимфоцитов (СКЛ) и генерирование Т-киллеров в смещанной культуре лимфоцитов;

4) суммарную оценку состояния клеточной естественной резистентности (фагоцитоз, хемотаксис).

Тесты 2-го этапа позволяют оценить содержание и функцию субпопуляций клеток иммунной системы. На этом этапе оценивают функциональную активность:

1) регуляторных лимфоцитов (определение активности Т-хелперов по продукции интерлейкина-2;

2) определение активности Т-супрессоров по торможению реакции бласттрансформации лимфоцитов и смешанной культуры лимфоцитов);

3) эффекторных лимфоцитов (определение активности Т-лимфоцитов - реакция бласттрансформации лимфоцитов с Т-митогенами, определение количества Т-лимфоцитов - цитотоксический тест, определение Т-киллеров и естественных киллеров - узнавание, летальный удар;

4) определение эффекторов гиперчувствительности "замедленного" типа; определение; активности В-лимфоцитов - пролиферация В-лимфоцитов В-митогенами, определение количества В- лимфоцитов (цитотоксический тест), продукция антител IgA; JgM; IgG по Манчини);

5) макрофагов (определение подвижности макрофагов - тест ингибиции миграции макрофагов, определение продукции иптерлейкина-1).

Второй этап испытаний препаратов на иммунотоксическое действие проводят в случае если на первом этапе оценки выявлено иммунотоксическое действие лекарственного средства, но его нельзя заменить неиммунотоксическим аналогом, в таких случаях рекомендуется иммунологический контроль на стадии клинических испытаний и целенаправленная коррекция обнаруженного иммунотоксического эффекта с помощью введения иммуномодуляторов.

Если количество эффективных лекарственных средств, применяемых при данной патологии очень ограничено.

17. Тестирование на иммунотоксическое и аллергизирующее действие проводят обычно на 7-14-21 сутки после последнего введения лекарственного средства. Если изучают развитие иммунных и аллергических реакций в динамике или определяют возможность обратимости этих нежелательных эффектов, то эксперименты продолжаются до 2-3-х месяцев.

Изучение эмбриотоксического действия и влияния на репродуктивную функцию:

1) исследованию на эмбриотоксические свойства подвергаются все новые фармакологические средства, которые назначаются женщинам в репродуктивном периоде жизни, а также вспомогательные вещества, включенные в лекарственную форму новых или уже применяемых лекарственных средств. Исследования включают как изучение состояния потомства к концу антенатального периода развития (I этап исследования), так и состояние потомства в постнатальном периоде жизни (II этап исследования). Испытания ограничиваются I этапом, если препарат является очень сильным или сильным тератогеном.

2) изучение эмбриотоксического действия на крысах.

I этап исследования.

Животные. Линейные, гибридные или рандомбредные крысы.

Число животных. В подопытной и контрольной группах составляет не менее 20 беременных животных. Первым днем беременности считается день нахождения сперматозоидов в вагинальном мазке.

Путь введения. Рекомендованный для клинического применения, при пероральном введении вещество вводят зондом.

Дозы. Целесообразно испытание трех доз. В качестве высшей используется максимальная доза, при которой не отмечается гибели самок и развития видимых признаков интоксикации при избранном режиме введения препарата. При испытании высшей дозы малотоксичных веществ объем жидкости, вводимый подопытным животным, не превышает максимально-допустимое количество для данного вида животных и конкретного пути введения.

Контрольная группа. В эксперимент включаются группы негативного, позитивного и интактного контроля. Негативному контролю вводят растворитель или добавки используемые для введения субстанции испытуемого вещества.

Режим введения. Вещество вводят один раз в сутки различным группам с 1 по 6, с 6 по 16 и с 16 по 19 дни беременности. Изучаемое вещество вводят с 6 по 16 дни беременности и трех дозах, в остальные сроки - в высшей дозе. Если при введении вещества в высшей дозе отмечен эмбриотоксический эффект, то проводят дополнительные исследования для установления пороговой дозы. Сроки введения изучаемого вещества охватывают весь период беременности самок, поскольку чувствительность зародыша к препарату зависит от стадии его развития.

Методика оценки: ежедневное наблюдение за состоянием и поведением беременных самок; еженедельное взвешивание животных; эвтаназия и вскрытие самок на 20-й день беременности для оценки результатов; в качестве показателей эмбриотоксического действия определяется пред- и постимплантационная эмбриональная смертность, морфологические (анатомические) пороки развития, общая задержка развития плодов.

Предимплантационную смертность определяют по разности между количеством желтых тел в яичниках и количеством мест имплантации в матке; постимплантационную смертность - по разности между количеством мест имплантации и числом живых плодов.

Для оценки тератогенного действия подсчитывается число плодов с аномалиями при внешнем осмотре, а затем общее число плодов делится на две группы. У плодов исследуют состояние внутренних органов, у другой (%) - состояние скелета. Все плоды взвешиваются и определяется их краниокаудальный размер. За единицу наблюдения принимают результаты, полученные при вскрытии одной самки. Статистическая обработка результатов проводится методами непараметрических критериев.

II этап исследования.

Животные. Исследования проводятся на виргильных самках, гибридах или рандомбредных животных.

Число животных. В подопытных и контрольных группах получает потомство не менее, чем от 15 самок.

Путь введения: Преимущественно адекватный клиническому использованию.

Дозы. Испытывается эффективная доза или в несколько раз увеличенная терапевтическая доза.

Контрольная группа служит негативным контролем, подвергается воздействию растворителей или других добавок, используемых при введении субстанции.

Режим введения: Один раз в сутки, с первого до последнего дня беременности.

Методика оценки: ежедневное наблюдение за общим состоянием и поведением беременных самок; ежедневное взвешивание, анализ прироста массы тела; изучение поведения потомства в постнатальном периоде жизни; изучение у потомства нарушений со стороны репродуктивной функции, состояния основных функциональных систем (печени, нервной, эндокринной, иммунной и др.).

За 3-4 дня до родов беременные самки размещаются в индивидуальных клетках. В каждом помете оставляют по 8 новорожденных с одинаковым количеством самцов и самок, по возможности. На 23-25 день после рождения крысят отсаживают от матери.

Исследования потомства наминают не ранее, чем через 24 часа после рождения и продолжают до 2-3-месячного возраста. Оценка поведения проводится по следующим показателям: общее наблюдение за физическим развитием потомства; скорость созревания сенсорно-двигательных рефлексов в период вскармливания самкой; двигательное и эмоциональное поведение и способность к координации движений у потомства после окончания вскармливания; выработка условных рефлексов с положительным и отрицательным подкреплением, сохранение полученных навыков (обучаемость и память).

Экспериментальная программа оценки состояния основных систем потомства зависит от фармакологической активности изучаемого препарата и аналогична методам , используемым и токсикологии. При технических трудностях длительного введения препарата, можно вводить его 3-5 дней подряд, но при этом следует предусмотреть увеличение числа групп животных, чтобы охватить весь период беременности.

При статистической обработке за среднее значение соответствующего показателя принимается величина для отдельного помета, желательно предусмотреть возможность раздельного анализа результатов для самок и самцов.

3) изучение эмбриотоксического действия на кроликах.

Животные. Исследования проводятся на виргильных самках.

Число животных. Каждая группа состоит не менее, чем из 12 беременных крольчих. Первым днем беременности считается день нахождения сперматозоидов в вагинальном мазке.

Путь введения: Способ введения соответствует клиническому применению лекарственного средства.

Дозы. Исследования проводятся на уровне высшей дозы.

Контрольная группа. В эксперимент включаются группы негативного, позитивного и интактного контроля.

Режим введения: Испытуемое вещество рекомендуется вводить с 6 по 18 день беременности один раз в сутки.

Методика оценки:

1) эвтаназию и вскрытие самок проводят на 27-28 день беременности;

2) показателями эмбриотоксичности является пред- и постимплантационная эмбриональная смертность, морфологические пороки развития, общая задержка развития плодов.

Подразделения, ведущие тестирование тератогенности, содержит данные " обобщенного" контроля об уровне спонтанного возникновения аномалии развития, полученные на интактных контрольных животных.

4) изучение влияния лекарственных средств на репродуктивную функцию.

Учитывая возможность лекарственных средств вызывать не только уродства и гибель эмбрионов, плодов, но и влиять на гаметогенез, нужно изучение гонадотоксического действия новых потенциальных лекарственных средств. Виды и линии животных для этих целей отбираются с учетом информации об их репродуктивном статусе, уровня врожденных уродств и чувствительности к известным гонадотоксическим агентам. Желательно проводить исследования на животных с низким уровнем спонтанных уродств.

Животные. Исследования проводят на животных обоего пола.

Число животных. Рекомендуется иметь в каждой группе не менее 20 самцов и 40 самок.

Путь, введения соответствует клиническому способу применения.

Уровень доз. Вещество испытывают в 3-х дозах.

Контрольная группа. Используются группы негативного, позитивного и интактного контроля.

Период введения. Самцам препарат вводят на протяжении 60-70 дней, самкам - 15-30 дней до спаривания.

Методика оценки: ежедневное наблюдение, еженедельное взвешивание и определение количества потребляемой пищи.

Самок подсаживают к самцам в стадии проэструса и соотношении 2:1 сроком на 2 эстральных цикла. Оплодотворение регистрируют с помощью вагинальных мазков.

Половину ссаженных самок умерщвляют на 17-21 день беременности, вторую половину самок оставляют до родов и наблюдают за физическим развитием потомства до окончания периода вскармливания.

Критерии оценки: учет уровня пред- и постимплантационной смертности; величин индекса плодовитости и беременности.

Изучение мутагенности. Изучению мутагенной активности подвергаются все новые фармакологические средства.

Для противоопухолевых средств тестирование на мутагенную активность не является обязательным, но при расширении показаний к их применению оценка мутагенности нужна.

18. Учет генных мутаций на индикаторных бактериях (тест Эймса).

Штаммы. Используются штаммы Salmonella typhimurium TA1537, TA98, TA100.

Уровень доз. Нужно испытание 5 доз препарата. Максимальная доза соответствует 1 мг на чашку. В случае наличия у субстанции антибактериальных свойств, максимальная доза соответствует дозе, вызывающей антибактериальный эффект.

Контрольные группы. Следует включение в эксперимент групп негативного и позитивного контроля. Группа, получающая растворитель, служит негативным контролем, известные мутагены - позитивным контролем в группах с наличием и отсутствием микросомальной активирующей смеси (S9). Фракция S9 приготовляется из печени млекопитающих, с предварительной индукцией метаболических ферментов.

Метаболическая активация. Тест выполняется отдельно с наличием и отсутствием микросомальной активирующей смеси.

Представление результатов: исходные данные средние значения показателей ревертантов представляется в таблицах.

19. Тест хромосомных аберраций в клетках костного мозга грызунов.

Животные. Используется один из видов грызунов. Животные, используемые для исследования мутагенности, могут быть генетически однородны. Допускается использование мышей-тетрагибридов или рандомбредных животных.

Количество животных. Каждая группа содержит не менее 5-ти животных.

Путь введения соответствует клиническому способу применения.

Доза. Испытывается 1 доза при 1-ой контрольной группе. Используется доза/от DL50 или равная 100-кратной терапевтической дозе для человека.

Контрольные группы. Тестирование мутагенности включает негативный и позитивный контроли. Негативный контроль (растворитель) используется для анализа ответных реакций на действие всех возможных переменных, кроме тестируемого соединения. В качестве позитивного контроля используются известные мутагены. Для позитивного контроля предпочтительнее использовать мутаген, сходный по характеру биотрансформации с тестируемым соединением. Если это невозможно, следует использовать модельные мутагены.

Режим введения. Используется, однократное введение, в случае необходимости число введений увеличивается.

Методика. Все животные экспериментальной группы умертвляется в соответствующее время после введения испытуемого соединения с последующим приготовлением гистопрепаратов на стадии метафазы. Используются 2 срока экспозиции испытуемого соединения у животных - 6 и 24 часа. Анализу подвергаются 100 метафазных клеток у каждого животного.

Представление результатов: общее число проанализированных клеток; процентное соотношение из них аберрантных; спектр аберраций и процентное соотношение их; значение x2 статистики соотношения нормальных и аберрантных метафазных клеток в подопытных и контрольных группах.

20. Тест доминантных летальных мутаций у грызунов.

Животные. Один вид грызунов.

Количество животных. Каждая группа содержит не менее 15 самцов, к каждому самцу подсаживается по 3 самки еженедельно в течение 3 недель.

Путь введения соответствует рекомендованному для человека.

Дозы. Испытывается одна доза и одна контрольная группа. Используется доза/от DL50 или равная 100-кратной терапевтической дозе для человека.

Контрольная группа. Когда в вводимом лекарственном средстве имеется растворитель, контрольная группа получает этот растворитель.

Режим введения. Используется однократное введение, в случае необходимости, число введений увеличивается.

Методика. Обработанные самцы еженедельно в течение 3 недель спариваются с интактными самками; все подопытные самки умертвляются и соответствующее время после спаривания с самцами; после вскрытия самок подсчитывается число живых и мертвых эмбрионов у каждой беременной самки.

Представление результатов: процент фертильных самок; суммарное число живых и мертвых эмбрионов в группах; значение x2 статистики соотношения живых и мертвых эмбрионов в подопытных и контрольных группах на каждой стадии сперматогенеза (неделе).

21. Учет генных мутаций на индикаторных бактериях с использованием млекопитающего в качестве промежуточного хозяина.

Штаммы. Используются штаммы Salmonella typhimurium TA1950, TA1534.

Животные: мыши.

Испытывается одна доза препарата. Используется доза /от DL50 или равная 100-кратной терапевтической дозе для человека. Препараты с антибактериальным действием целесообразно использовать в дозах: /DL50, 1/10 DL50, 1/100 DL50 и 1/1000 DL50, чтобы уровень гибели индикаторных бактерий не превышал 90%.

Путь введения, соответствует способу, рекомендованному для человека.

Контрольная группа. Требуется включение в эксперимент групп негативного и позитивного контроля.

Режим введения. 1 мл культуры бактерий вводится внутрибрюшинно, сразу же после введения культуры вводят изучаемое лекарственное средство. Внутрибрюшинное введение изучаемого препарата делают через 30 минут после введения культуры животному.

Методика. После 3 часовой инкубации животное умерщвляют разрывом шейного отдела позвоночника, вводят внутрибрюшинно буфер, вскрывают брюшную полость и отбирают из нее бактериальную суспензию. Рассевают суспензию на чашки с селективным агаром для получения числа ревертантов и, после предварительного разведения, на чашки с питательным мясопептонным агаром.

Представление результатов: исходные данные, включающие число ревертантов на число выживших бактерий; титр бактериальной суспензии; показатель числа ревертантов на мл по данному варианту; показатель частоты индуцированных мутаций с использованием статистического анализа с помощью критерия Уилкоксона.

22. Учет ДНК-повреждающего действия.

Штаммы: E. coli WP2 дикого типа и polA, recA-мутантные.

Дозы. Требуется испытание 6 доз препарата. Для антибактериальных препаратов используют в качестве минимальной концентрации ту, при которой наблюдается рост мутантных штаммов, а максимальной концентрации - ингибирующую рост бактерий. Промежуточными являются концентрации в 2 и 4 раза меньше максимальной.

Контрольные группы. Негативный контроль (растворитель) и позитивный контроль - введение соединения, вызывающего ДНК-повреждающий эффект.

Методика. Культуру жизнеспособных бактерий добавляют к испытуемому химическому соединению и инкубируют при 37оС и течение 18 час. Для лучшей видимости роста бактерий в суспензию добавляют индикатор бромкреозол пурпуровый , который изменяет свой цвет от голубого к желтому при изменении pH среды за счет роста бактерий.

Представление результатов: регистрация наличия или отсутствия роста штамма дикого типа и мутантных бактерии проводится в таблице знаками "+" или "-".

23. Обязательному тестированию на канцерогенность подвергаются все новые лекарственные средства, со следующими показаниями:

1) применяемые в качестве профилактических, лечебно-косметических, репеллентных средств и контрацептивов;

2) предназначенные для применения в течение всей жизни длительными (более 15 дней) повторными курсами;

3) предназначенные для использования без рецепта врача широкими слоями населения;

4) предназначенные для применения в детской практике, а также для лечения беременных женщин и в период лактации.

24. Тестированию канцерогенности не подлежат лекарственные средства:

1) для лечения злокачественных новообразований у взрослых;

2) для лечения заболеваний, представляющих непосредственную угрозу для жизни.

25. Экспериментальные животные. Виды и линии лабораторных животных выбираются с учетом их устойчивости к инфекционным заболеваниям, продолжительностью жизни, спонтанного выхода опухолей, чувствительности к известным канцерогенам. Животные различных видов и линий используются в предварительных испытаниях и в хроническом эксперименте с учетом свойств исследуемого препарата.

Методы исследования.

Предварительное изучение. Проводится с целью определения уровней доз для хронического эксперимента.

Изучение острой токсичности ведется на небольшом числе животных с целью определения доз для субхронического эксперимента. Изучение субхронической токсичности дает возможность выбрать максимально-переносимую дозу (МПД) для проведения хронического эксперимента.

Животные. Используются мыши, крысы, хомячки. Изучение проводится на 2-х видах животных обоего пола, здоровых, 6-8 недельного возраста.

Число животных: Группы включают по 10 животных обоего пола.

Путь введения. Вещество вводится тем же способом, что и в хроническом эксперименте. Пероральное введение препарата проводится зондом. Возможно смешение исследуемого препарата с пищей или водой. Содержание изучаемого лекарственного средства в пище не превышает 5%. Введение изучаемого лекарственного средства с пищей или питьевой водой рассчитывается индивидуально на каждое животное после предварительного изучения стабильности препарата в указанных условиях.

Уровень доз. Используется не менее трех доз. Высокая доза вызывает некоторые признаки токсического действия, минимальная не обладает подобным эффектом.

Режим сведения. Вещество вводится в течение 90 дней, ежедневно. В случае проявления кумулятивного эффекта, продолжительность введения увеличивается.

Экспериментальные исследования: ежедневный осмотр всех животных; ежедневное взвешивание всех животных; макро- и микроскопическое изучение всех органов и тканей павших животных и умерщвленных в конце эксперимента.

Представление результатов: максимальная доза в хроническом эксперименте соответствует дозе, вызывающей в подостром опыте снижение прироста массы тела животных не более, чем на 10% по сравнению с контролем; максимальная доза определяется для каждого вида животных обоего пола.

26. Изучение канцерогенности в хроническом эксперименте.

Животные. Используются не менее двух видов животных обоего пола 6-8 недельного возраста.

Число животных. Группы состоят не менее, чем из 50 животных обоего пола. Каждая группа рандомизируется в соответствии с массой тела.

Путь введения. Путь введения соответствует клиническому назначению препарата. Пероральное введение препарата проводится зондом. Возможно смешение исследуемого препарата с пищей или водой. Содержание изучаемого лекарственного средства в пище не превышает 5%. Введение изучаемого лекарственного средства с пищей или питьевой водой рассчитывается индивидуально на каждое животное после предварительного изучения стабильности препарата в указанных условиях.

Уровень доз. Подопытные группы получают не менее 3-х уровней доз для самцов и самок на фоне соответствующих контрольных групп. Максимальная доза определяется по результатам предварительного эксперимента. Минимальная доза соответствует среднеэффективной дозе для конкретного вида животных, используемого в хроническом эксперименте. Желательно определение средней дозы по принципу геометрической прогрессии.

Контрольные группы. Негативный и интактный контроль.

Продолжительность введения. Не менее 24 месяцев и не более 30 месяцев для крыс, не менее 18 месяцев и не более 24 месяцев для мышей и хомячков при ежедневном, введении.

Период наблюдения. Изучение заканчивается через 2-3 месяца после окончания введения препарата. Если смертность от кумуляции превышает 75% от малой дозы, то все выжившие животные умерщвляются и изучение прекращается. Смертность от интеркуррентных заболеваний составляет в пределах 50% после 24 месяцев введения препарата для крыс и 18 месяцев для мышей и хомячков. Потеря животных в течение эксперимента от каннибализма не превышает 10% от общего числа в группе.

Экспериментальные исследования: ежедневный осмотр всех животных в каждой группе; еженедельное взвешивание в первые 3 месяца ведения, в последующие сроки 1 раз в 4 недели; вскрытие, макроскопическое изучение и гистологическое исследование органов и тканей всех павших животных.

Обязательно макроскопическое исследование всех органов и тканей. Гистологическому исследованию подвергаются следующие органы и ткани: кожа, молочные железы, лимфатические узлы, слюнные железы, грудина, костный мозг, тимус, трахея, легкие, сердце, щитовидная и паращитовидная железа, язык, пищевод, желудок, 12-перстная кишка, печень, поджелудочная железа, селезенка, почки, надпочечники, мочевой пузырь, семенные пузырьки, простата, яички, яичники, матка, влагалище, глаза, мозг, гипофиз, спинной мозг и другие органы и ткани с выраженными макроскопическими изменениями.

Умирающие и больные животные изолируются, умертвляются, подвергаются вскрытию, описывается макроскопически, органы и ткани подвергнуты гистологическому исследованию. Выявленные изменения в виде опухолей включаются в описание повреждений, исследованы макроскопически и гистологически. По возможности, желательно провести анализ крови.

При окончании исследования все выжившие в каждой группе умерщвляются, подвергаются вскрытию, макроскопическому обследованию. Гистологическое изучение всех органов проводится для всех животных, получавших большую дозу, и контрольной группы. При обнаружении существенных различий в частоте возникновения опухолей под влиянием большой дозы по сравнению с контролем, гистологическому исследованию подвергаются все органы и ткани животных других подопытных групп.

Классы токсичности веществ в соответствии с модифицированной классификацией Организации экономического содействия и развития (OECD)

Класс	Степень токсичности	DL50, мг/кг					CL50, ppm
		Внутрижелудочно	Накожно	Подкожно	Внутрибрюшинно	Внутривенно	Ингаляционно
I	Чрезвычайно токсично	<5	<50	<2	<1	<0,7	<100
II	Высокотоксично	5-50	51-200	2-20	1-10	0,7-7	100-500
III	Умеренно токсично	51-300	201-1000	21-150	11-75	7,1-40	501-2500
IV	Малотоксично	301-2000	1001-2000	151-1000	76-500	41-300	2501-5000
V	Практически нетоксично	2001Ғ5000	>2000	1001-2500	501-1250	301-700	>5000
VI	Относительно безвредно	>5000	-	>2500	>1250	>700	-

Приложение 6
к Стандарту надлежащей
лабораторной практики (GLP)

Руководство по применению Стандарта для организации и проведения многоцентровых исследований

1. Решение о проведении многоцентрового исследования рассматривается спонсором после консультирования с руководством испытательной лаборатории, выбранной спонсором перед запуском исследования. Использование многочисленных испытательных площадок усложняет структуру исследования и задачи руководства, что приводит к дополнительным рискам для целостности исследования. Поэтому важно

оценить все потенциальные угрозы, которые представляет многоцентровая конфигурация для целостности исследования, разъяснить функции и свести к минимуму риски. Следует всесторонне изучить техническую, научную экспертизу, статус соответствия Стандарту, ресурсы и коммерческую жизнеспособность всех испытательных площадок, которые будут задействованы в исследовании.

2. Обязательным условием успешного проведения многоцентрового исследования является осведомленность всех сторон о своих функциях. Чтобы распределить эти функции и справиться с какими-либо событиями во время проведения исследования, крайне важно наладить поток информации и эффективную связь между спонсором, руководством на площадках, руководителем исследования, ведущим исследователем, СОК и персоналом исследования

3. Механизм связи для информации, связанной с исследованием, предварительно и документально согласовывается между этими сторонами.

4. Руководитель исследования получает информацию о ходе исследования на всех площадках.

5. Спонсор назначает исследование для испытательной лаборатории. Руководство испытательной лаборатории назначает руководителя исследования, которому необязательно находиться на площадке, где проводиться большая часть экспериментальной работы. Решение о проведении работ по исследованию на других площадках обычно принимается руководством испытательной лаборатории после консультации с руководителем исследования и спонсором, если это нужно.

6. Если руководитель исследования не выполняет свои функции в испытательной площадке по причине ее географической или организационной отдаленности, возникает необходимость назначить ведущего исследователя на испытательной площадке. Исполнение функций невыполнимо по причине временных затрат на проезд, часовых поясов или задержек с языковым переводом. Географическая отдаленность относится к расстоянию или необходимости одновременно уделять внимание более чем одному месту нахождения.

7. Руководству испытательной лаборатории следует способствовать трудовым взаимоотношениям с руководством испытательной площадки с целью обеспечения целостности исследования. Предпочтения различных участвующих групп либо коммерческие договоры и соглашения о конфиденциальности не могут препятствовать обмену информацией, нужной для надлежащего проведения исследования.

8. Спонсор:

1) спонсор в соответствии с приложением 5 к Стандарту внимательно изучает решение о проведении многоцентрового исследования после консультации с руководством испытательной лаборатории до запуска исследования. Спонсору следует

определить, требуется ли соответствие Стандарту и применяемому законодательству. Спонсору следует понимать, что в результате многоцентрового исследования будет составлен один заключительный отчет;

2) спонсору следует быть осведомленным о том, что если площадка действует в качестве испытательной лаборатории, выполняя фазу многоцентрового исследования, ее операции и персонал, задействованный в исследовании, подлежат контролю со стороны руководителя исследования. В зависимости от ситуации, включает визиты руководства испытательной лаборатории, руководителя исследования и (или) инспекции главного специалиста по ОК. Руководитель исследования указывает, в каком объеме исследование соответствует Стандарту, включая любую работу, проводимую спонсором.

9. Руководство испытательной лаборатории одобряет выбор испытательных площадок. Рассматриваемые вопросы, помимо прочего, включают практичность установления связи, соответствие мероприятий СОК и наличие подходящего оборудования и экспертизы. Руководство испытательной лаборатории назначает главного специалиста по ОК, который отвечает за ОК всего исследования. Руководство испытательной лаборатории информирует все подразделения ОК испытательных площадок о месте нахождения главного специалиста по ОК. Использование испытательной площадки оформляется документально. Руководство испытательной лаборатории уведомляет руководство испытательной площадки о том, что она при необходимости подвергнется инспекции уполномоченного органа страны, где находится испытательная площадка. Если в этой стране нет уполномоченного органа, испытательная площадка подвергнется инспекции уполномоченного органа страны, в которой была подана заявка на исследование.

10. Руководство испытательной площадки отвечает за предоставление соответствующих ресурсов для площадки и за выбор ведущего исследователя с надлежащей квалификацией. Если возникает необходимость заменить ведущего исследователя, руководство испытательной площадки назначает заместителя ведущего исследователя после консультации со спонсором, руководителем исследования и руководством испытательной лаборатории, если это нужно. Подробные сведения представляются руководителю исследования своевременно, чтобы принять поправку к протоколу, плану, программе исследования. Заместитель ведущего исследователя оценивает статус соответствия Стандарту работы, выполненной до времени его замены.

11. Руководитель исследования:

1) обеспечивает приемлемость выбранных испытательных площадок. Для этого требуются визиты на испытательные площадки и встречи с персоналом испытательных площадок;

2) Если руководитель исследования считает, что он (она), сам (сама) возможным напрямую контролировать работу, которая выполняется на одной из испытательных

площадок, без необходимости назначения ведущего исследователя, он (она) извещает руководство испытательной лаборатории о такой возможности. Руководство испытательной лаборатории обеспечивает организацию соответствующего мониторинга ОК на этой площадке. Это выполняется отдел ОК самой испытательной площадки или главный специалист по ОК;

3) отвечает за утверждение протокола, плана, программы исследования, включая объединение частей работы ведущих исследователей. Руководитель исследования одобряет и вносит поправки и признает отклонения от протокола, плана, программы исследования, включая соответствующие работы, выполняемые на местах. Руководитель исследования отвечает за точное информирование всего персонала о требованиях к исследованию и обеспечивает доступность протокола, плана, программы исследования и поправок для всего соответствующего персонала;

4) устанавливает, проводит тестирование и техническое обслуживание систем связи между ним самим и каждым ведущим исследователем. В случае географической отдаленности друг от друга, требуется учитывать разницу в часовых поясах. Руководитель исследования поддерживает прямой контакт с каждым ведущим исследователем, а не через посредника, кроме случаев, когда это невозможно (например, необходимость в языковых переводчиках);

5) На протяжении всего исследования руководитель исследования будет доступен для ведущих исследователей. Руководитель исследования содействует координированию и согласованию по времени событий и перемещению проб, образцов или данных между площадками, и обеспечить, чтобы ведущие исследователи понимали последовательность процедур хранения;

6) поддерживает контакт с ведущими исследователями относительно результатов инспектирования СОК испытательных площадок, если нужно. Все контакты, касающиеся этих результатов, между руководителем исследования и ведущими исследователями или СОК испытательной площадки оформляется документально;

7) обеспечивает подготовку заключительного отчета с учетом материалов, подготовленных ведущими исследователями;

8) следует обеспечить, чтобы заключительный отчет был представлен главному специалисту по ОК для инспекции. Руководитель исследования подписывает заключительный отчет и ставит на нем дату, и отвечает за точность данных и указывает , в каком объеме исследование соответствует Стандарту. Это частично основывается на письменных гарантиях, представленных ведущим исследователем;

9) на площадках, где ведущий исследователь не назначен, руководитель исследования контактирует напрямую с персоналом, проводящим работу на этих площадках. Этот персонал обозначается в протоколе, плане, программе исследования.

12. Ведущий исследователь:

1) действует от имени руководителя исследования в течение порученной ему фазы и отвечает за обеспечение соблюдения Стандарта для этой фазы. Открытые рабочие отношения между ведущим исследователем и руководителем исследования, основанные на принципах сотрудничества, являются крайне важными;

2) иметь в наличии документально оформленное соглашение о том, что ведущий исследователь будет вести порученную ему фазу в соответствии с протоколом, планом, программой исследования и Стандарту. Подпись ведущего исследователя на протоколе , плане, программе исследования является приемлемым документальном подтверждением этому;

3) отклонения от протокола, плана, программы исследования или СОП, относящихся к исследованию, оформляется документально на испытательной площадке, подтверждается ведущим исследователем, о них следует также сообщить руководителю исследования и своевременно получить его подтверждение;

4) представляет руководителю исследования материалы, позволяющие подготовить заключительный отчет. Эти материалы включают в себя письменную гарантию от ведущего исследователя, подтверждающую соответствие настоящим правилам работы, за которую он (она) отвечает;

5) обеспечивает, чтобы все данные и образцы, за которые он (она) были переданы руководителю исследования или в архив, как описано в протоколе, плане, программе исследования. Если они не переданы руководителю исследования, ведущий исследователь уведомляет руководителя исследования о том, когда и где они будут сданы в архив. Во время исследования ведущий исследователь не утилизирует какие-либо образцы без предварительного письменного разрешения руководителя исследования.

13. Персонал исследования:

1) весь профессиональный и технический персонал, участвующий в проведении исследования, иметь в наличии должностные инструкции и документ об обучении, квалификации и стаже работы, подтверждающий их способность выполнять назначенные им задания. Если требуется, чтобы персонал исследования следовал СОП, утвержденным для другой испытательной площадки, любое требующее дополнительное обучение оформляется документально;

2) при наличии нескольких площадок, где временно нанятый персонал выполняет аспекты проведения исследования. Если эти лица получили или ввели исходные данные, следует сохранить записи об их квалификации, обучении и стаже работы. Если такие лица выполняют обычные операции, такие как, уход за лабораторными животными, подлежащие надзору со стороны более высококвалифицированного персонала, то такие записи об этих лицах не требуются.

14. Следует тщательно спланировать и организовать СОК многоцентровых исследований, чтобы обеспечить соблюдение общих принципов Стандарта для данного

исследования. Поскольку в наличии имеется более одной площадки, возникают проблемы с организацией нескольких управленческих служб и программ ОК.

15. Главный специалист по ОК:

1) поддерживает контакт с отделом ОК испытательной площадки, чтобы обеспечить инспектирование ОК на протяжении всего исследования;

2) особое внимание следует уделять функционированию и ведению документации, относящейся к взаимодействию (контактам) между площадками. Уполномоченность за ОК на различных площадках устанавливаются до начала экспериментальной работы на этих площадках;

3) обеспечивает проведение проверки протокола, плана, программы исследования и инспектирование заключительного отчета на соответствие Стандарту. Инспектирование СОК завершающего отчета включает проверку того, включены ли материалы ведущего исследователя (в том числе доказательства обеспечения качества на испытательной площадке) в состав отчета надлежащим образом. Главный специалист по ОК обеспечивает подготовку заключения СОК в отношении работы, выполненной на испытательной площадке, включая заключения СОК со всех испытательных площадок или ссылки на них.

16. СОК испытательной площадки:

1) обычно руководство каждой испытательной площадки отвечает за соответствующее обеспечение качества в отношении части исследования, проведенной на площадке. СОК на каждой испытательной площадке проверяет разделы протокола, плана, программы исследования, относящиеся к операциям, выполняемым на площадке . СОК хранить копию утвержденного протокола, плана, программы исследования и поправок к протоколу, плану, программе исследования;

2) СОК на испытательной площадке инспектирует относящуюся к исследованию работу на своей площадке согласно своим собственным СОП, если иное не требуется по указанию главного специалиста по ОК, при этом он своевременно составляет отчеты о любых результатах инспекций в письменной форме в адрес ведущего исследователя, руководства испытательной площадки, руководителя исследования, руководства испытательной лаборатории и главного специалиста по ОК;

3) СОК на испытательной площадке инспектирует часть работы по исследованию, выполняемую ведущим исследователем, согласно СОП своей испытательной площадки и представлять заключение, относящееся к деятельности по ОК на испытательной площадке.

17. Многоцентровое исследование, для которого назначен один либо несколько ведущих исследователей, имеет основной график работ всех задействованных испытательных площадок. Обеспечить выполнение этого - задача руководства испытательной лаборатории и руководства испытательной площадки.

18. В основном графике работ обозначается уникальное идентификационное название исследования, а также, если нужно, перекрестные ссылки на идентификационные названия испытательных площадок. На основном графике работ отражается руководитель исследования, а на графике работ каждой испытательной площадки - соответствующий ведущий исследователь.

19. На основном графике работ, находящемся на всех площадках, указывается даты начала и завершения фаз работ, за которую они отвечают.

20. Для каждого многоцентрового исследования составляется единый протокол, план, программа исследования. В протоколе, плане, программе исследования точно указывается названия и адреса всех задействованных площадок.

21. В протоколе, плане, программе исследования содержится информация с паспортными данными и адрес ведущего сотрудника и порученная ему фаза исследования. Рекомендуется включать информацию, достаточную для установления прямого контакта с руководителем исследования, например, номер телефона.

22. Протокол, план, программа исследования обозначает, каким образом собранные на местах данные будут предоставляться руководителю исследования для включения их в завершающий отчет.

23. Если это известно, желательно описать в протоколе, плане, программе исследования место, где хранятся данные, исследуемые вещества (лекарственные средства), образцы сравнения (контрольные образцы) и образцы, собранные для хранения на различных площадках.

24. Рекомендуется, чтобы проект протокола, плана, программы исследования представлять ведущим сотрудникам для изучения и определения возможности выполнить назначенную им работу, а также для выполнения специальной технической работы, если этого требует протокол, план, программа исследования.

25. Протокол, план, программа исследования составляется на одном языке, обычно на языке руководителя исследования. Для многоцентровых исследований когда требуется, чтобы протокол, план, программа исследования был составлен на более чем одном языке; это намерение отражается в исходном протоколе, плане, программе исследования, переведенном протоколе, плане, программе исследования, а исходный язык указывается на всех версиях. Следует иметь механизм проверки точности и полноты переведенного протокола, плана, программы исследования. Уполномоченность за точность перевода возлагается руководителем исследования на специалиста по языку и оформляется документально.

26. Испытательные лаборатории:

1) если персонал не присутствует на испытательных площадках в течение всего рабочего времени, обеспечиваются дополнительные меры для поддержания физической сохранности исследуемых веществ (лекарственных средств), образцов и данных;

2) При необходимости перемещения данных или других материалов между площадками, следует установить механизмы для поддержания их сохранности. Особое внимание следует уделять электронной передаче данных (электронная почта, интернет и т.д.).

27. Оборудование:

1) всегда надо следить, чтобы в исследованиях оборудование использовались в соответствии своему назначению. Это относится и к крупным механическим средствам , и к высокоспециализированному оборудованию, которое используется на некоторых площадках;

2) Для такого оборудования ведется регистрационные записи о проведении технического обслуживания и калибровки, во время использования они служат для подтверждения их "пригодности к использованию по назначению". Некоторая аппаратура взятое в аренду или лизинг оборудование, такое как, весы для крупных животных и аналитическое оборудование не имеет регистрационных записей о периодической инспекции, очистке, техническом обслуживании и калибровке. В таких случаях информация вносится в необработанные данные специально по данному исследованию, чтобы продемонстрировать "пригодность к использованию по назначению" оборудования.

28. Контроль и учет материалов исследования:

1) иметь в наличии процедуры, обеспечивающие своевременную доставку на места материалов, относящихся к исследованию. Следует поддерживать целостность, стабильность во время транспортировки, поэтому крайне важно использовать надежные средства транспортировки и порядок сохранности документов. Важно иметь четко определенные процедуры для транспортировки, а также задачи для исполнителей ;

2) каждая отправка материала исследования сопровождается соответствующей документацией, чтобы соответствовать каким-либо применяемым законодательным требованиям, например, таможенному законодательству, законодательству о здравоохранении и безопасности. Такая документация предоставляет важную информацию, достаточную для установления пригодности к использованию по назначению по прибытии на место. Эти вопросы решается до отгрузки;

3) если материалы исследования транспортируются между площадками в одной и той же грузовой партии, важно, чтобы они были соответствующим образом разделены и идентифицированы, во избежание путаницы или перекрестного загрязнения. Это особенно важно, если вместе транспортируются материалы более чем, одного исследования;

4) если во время транспортировки условия окружающей среды оказывают негативное влияние на транспортируемые материалы, следует установить процедуры

для сохранения их целостности. Требуется ведение мониторинга для подтверждения, что требуемые условия поддерживаются;

5) следует уделять внимание хранению, возврату или утилизации избыточных исследуемых или эталонных элементов, используемых на местах.

29. Для каждого многоцентрового исследования следует составлять единый заключительный отчет. Заключительный отчет включает данные по всем фазам исследования. Ведущему исследователю следует составлять отчет, заверенный подписью и с указанием даты, в отношении порученной ему фазы для включения в заключительный отчет. В готовом виде такие отчеты имеет доказательство проведения соответствующего мониторинга ОК на этой испытательной площадке и содержать достаточный комментарий, чтобы руководитель исследования мог составить действительный заключительный отчет по всему исследованию. В качестве альтернативы, необработанные данные передаются от ведущего исследователя руководителю исследования, которому следует убедиться, что эти данные представлены в заключительном отчете. Заключительный отчет, составленный таким образом, содержит указание о ведущем исследователе и фазе, за которую они отвечают
.

30. Ведущие исследователи указывают, в каком объеме работа, за которую они отвечают, соответствует Стандарту, и представить доказательство проведения инспекций по ОК на этой испытательной площадке. Это включается непосредственно в заключительный отчет либо требуемые данные выделяются и вставляются в заявление руководителя исследования следовать Стандарту и в заключение СОК в заключительном отчете. При этом следует дать ссылку на источник и место его хранения.

31. Руководитель исследования подписывает и датирует заключительный отчет, чтобы подтвердить свою уполномоченность за правильности всех данных. Следование Стандарту всегда указывается с помощью ссылки на Стандарт и правовые акты, соответствие которым обозначается. Данное заявление о соответствии распространяется на все фазы исследования и согласовывается с информацией, представленной в заявлениях ведущего исследователя. В заключительном отчете также указываются площадки, не соответствующие Стандарту.

32. В заключительном отчете указывается место хранения протокола, плана, программы исследования, проб исследуемых и эталонных веществ, образцов, необработанных данных и заключительного отчета. Отчеты, составленные ведущими исследователями, предоставляет информацию, касающуюся сохранности материалов, за которые они отвечают.

33. Поправки в заключительный отчет вносят только руководитель исследования. Если нужная поправка касается фазы, проведенной на какой-либо испытательной площадке, руководитель исследования связывается с ведущим исследователем, чтобы

согласовать соответствующие корректирующие действия. Эти корректирующие действия оформляются документально в полном объеме.

34. Если отчет подготавливает ведущий исследователь, то данный отчет соответствует тем же требованиям, что и итоговый отчет.

35. Стандарт требует, чтобы были установлены и соблюдались соответствующие и технически утвержденные СОП. Ниже приведены примерные процедуры, характерные для многоцентровых исследований:

1) выбор и мониторинг испытательных площадок;

2) назначение и замена ведущего исследователя;

3) передача данных, образцов и проб между площадками;

4) проверка правильности или утверждение переводов протокола, плана, программы исследований или СОП на иностранный язык;

5) хранение, возврат или утилизации исследуемых и эталонных веществ, используемых на отдаленных испытательных площадках.

36. Стандарт требует, чтобы СОП находились непосредственно в распоряжении персонала исследования при осуществлении деятельности, независимо от того, выполняют ли они работу в данный момент.

37. Персонал испытательной площадки соблюдает СОП испытательной площадки. В случае необходимости соблюдения других процедур, то это требование отражается в протоколе, плане, программе исследования. Ведущий исследователь отвечает за обеспечение знания персонала испытательной площадки процедур, которые следует соблюдать, и имел доступ к соответствующей документации.

38. В случае необходимости соблюдения процедур, представленных руководством испытательной лаборатории, персоналом испытательной площадки, руководство испытательной площадки дает на это письменное согласие.

39. Если СОП испытательной лаборатории были изданы для использования на испытательной площадке, руководство испытательной лаборатории обеспечивает, чтобы какие-либо последующие редакции СОП, выпускаемые во время исследования, направлялись также и на испытательную площадку, а старые версии изымались из использования. Ведущий исследователь обеспечивает, чтобы весь персонал испытательной площадки знал о пересмотре СОП и имел доступ только к текущей версии.

40. Если на испытательных площадках требуется выполнять СОП испытательной лаборатории, на другие языки. При необходимости перевода СОПа следует чтобы любые переводы тщательно проверяли, и чтобы инструкции и значение различных языковых версий оставались идентичными. Исходный язык (язык оригинала) указывается в переведенных СОП.

41. Во время проведения многоцентровых исследований следует уделять внимание временному хранению материалов. Такие помещения для хранения защищают

целостность их содержимого и надежные. Если данные передают из испытательной лаборатории, следует удостовериться, что площадка имеет возможность легко проводить поиск данных, которые требуются для анализа.

42. Способ хранения регистрационных записей и материалов осуществляется в соответствии со Стандартом. Если помещения для хранения на площадке не удовлетворяют требования Стандарта, регистрационные записи и материалы следует передавать в архив, соответствующий требованиям Стандарта.

43. Руководство испытательной площадки обеспечивает, чтобы имелись соответствующие документы, демонстрирующие участие испытательной площадки в исследовании.

Приложение 7
к Стандарту надлежащей
лабораторной практики (GLP)

Руководство по применению принципов Стандарта к компьютеризированным системам

1. Компьютеризированные системы, связанные с проведением исследований, предназначенных для представления в уполномоченный орган, имеет соответствующую конструкцию, достаточную мощность и подходить для реализации их предназначения. Системы разрабатываются, валидируются и эксплуатируются в соответствии с принципами Стандарта, кроме того, устанавливаются соответствующие процедуры контроля и технического обслуживания данных систем. Подтверждение того, что компьютеризированная система соответствует своему назначению, имеет фундаментальное значение и называется "компьютерная валидация".

2. Процесс валидации обеспечивает высокую степень уверенности в соответствии компьютеризированной системы заранее заданным техническим требованиям. Валидация осуществляется до начала эксплуатации системы и проводиться надлежащим образом только с помощью разработанного плана валидации.

3. При применении принципов Стандарта к вышеописанным компьютеризированным системам принимаются во внимание следующие требования:

1) руководство испытательной лаборатории отвечает за соблюдение принципов Стандарта, включая назначение на должность и эффективную организацию достаточного числа квалифицированных и опытных сотрудников, а также обязано обеспечивать, чтобы помещения, оборудование и процедуры обработки данных находились на соответствующем уровне.

Руководство испытательной лаборатории отвечает за обеспечение соответствия компьютеризированных систем предполагаемому назначению. Оно устанавливает принципы организации и процедуры в области автоматизации, гарантирующие разработку, валидацию, эксплуатацию и обслуживание систем в соответствии с принципами Стандарта.

Руководство испытательной лаборатории обеспечивает ясность и соблюдение данных принципов организации и процедур, а также эффективный контроль выполнения данных требований.

Руководство испытательной лаборатории назначает сотрудников, несущих конкретную уполномоченность за разработку, валидацию, эксплуатацию и обслуживание компьютеризированных систем. Данный персонал имеет соответствующую квалификацию, опыт и достаточную подготовку для выполнения своих функций в соответствии с принципами Стандарта.

2) руководители исследования согласно принципам Стандарта отвечает за общее проведение исследований.

Поскольку для проведения многих подобных исследований будут использоваться компьютеризированные системы, важно, чтобы руководители исследования в полной мере их использовали в исследовании для достижения определенной цели.

Уполномоченность руководителя исследования относительно данных, полученных в электронном виде, идентична при работе с данными, хранящимися на бумажном носителе. Кроме того, в исследованиях следует использовать только системы, прошедшие процедуру валидации.

3) весь персонал, использующий компьютеризированные системы, отвечает за эксплуатацию данных систем в соответствии с принципами Стандарта. Сотрудники, которые разрабатывают, валидируют, эксплуатируют и обслуживают компьютеризированные системы, отвечают за выполнение вышеперечисленных мероприятий в соответствии с принципами Стандарта и установленными техническими нормами;

4) обязательства и уполномоченность СОК в отношении компьютеризированных систем определяется руководством испытательной лаборатории и описываться служебными инструкциями и процедурами. Программа обеспечения качества включает в себя процедуры и методы, гарантирующие соответствие всех этапов валидации, эксплуатации и технического обслуживания компьютеризированных систем установленным стандартам. Кроме того, программа включает в себя процедуры и методы установки приобретенных систем и процесс разработки компьютеризированных систем внутренними силами организации.

Персонал СОК призван контролировать соответствие компьютеризированных систем принципам Стандарта, и обучен специальным (профильным) техническим навыкам. Сотрудники СОК ознакомляются с такими системами в достаточной степени, чтобы давать в отношении них объективные замечания; в некоторых случаях при необходимости назначаются профильный аудитор.

Для обзора данных персонал СОК имеет прямой доступ "только для чтения" к данным, хранящимся в компьютеризированной системе.

4. Принципы Стандарта требуют, чтобы испытательная лаборатория имела квалифицированный и опытный персонал надлежащего уровня, документированные учебные программы как для обучения на рабочем месте, так и, при необходимости, на внешних учебных курсах. Записи о подобном обучении сохраняются.

Вышеуказанные положения применяет весь персонал, использующий компьютеризированные системы.

5. Для проведения исследований в соответствии с требованиями принципов Стандарта требуется наличие соответствующих помещений и оборудования. Рассматривая компьютеризированные системы, следует принять во внимание ряд конкретных положений:

1) необходимо уделять соответствующее внимание физическому расположению компьютерного аппаратного обеспечения, периферийных компонентов, коммуникационного оборудования и электронных носителей информации. Следует избегать экстремальных температур и влажности, пыли, электромагнитных помех и близости к кабелям высокого напряжения, кроме случаев, когда оборудование специально предназначено для работы в подобных условиях.

Также следует уделять внимание электропитанию компьютерного оборудования и, при необходимости, резервному копированию или бесперебойному питанию компьютеризированных систем, неисправность которых повлияет на результаты исследования.

Необходимо иметь соответствующие помещения для безопасного хранения электронных носителей информации;

2) компьютеризированная система определяется как группа аппаратных компонентов и соответствующего программного обеспечения, разработанная и собранная для выполнения определенной функции или группы функций.

К аппаратному обеспечению относятся физические компоненты компьютеризированной системы, состоящие из самого компьютера и периферийных компонентов.

Программное обеспечение представляет собой программу, управляющую функционированием компьютеризированной системы.

Все принципы Стандарта, применяемые к оборудованию, в равной степени применимы и к аппаратному, и программному обеспечению.

Коммуникации, относящиеся к компьютеризированным системам, делятся на две основные категории: коммуникации между компьютерами или между компьютерами и периферийными компонентами.

Все коммуникационные линии являются потенциальными источниками ошибок, которые приводят к потере или повреждению данных. Для обеспечения безопасности и

целостности системы устанавливается соответствующий контроль процессов разработки, валидации, эксплуатации и технического обслуживания компьютеризированных систем.

6. Все компьютеризированные системы следует устанавливать и обслуживать таким образом, чтобы обеспечивать непрерывность работы:

1) техническое обслуживание. Обязательно наличие документированных процедур, охватывающих как плановое профилактическое обслуживание, так и устранение неисправностей. В этих процедурах четко определяется роль и уполномоченность вовлеченного в процесс технического обслуживания персонала. В случаях, когда такие операции по сопровождению требуют изменений аппаратного и (или) программного обеспечения, возникает необходимость повторной валидации системы. В течение повседневной работы записывается информация о любых проблемах и несоответствиях в системе и любые предпринятые действия по исправлению положения;

2) аварийное восстановление. Имеется место процедуры, описывающие меры, которые следует предпринять в случае частичного или полного отказа компьютеризированной системы. Меры варьируются от запланированного сокращения аппаратного оборудования до перехода в систему с бумажными носителями информации. Все планы действия в аварийных ситуациях тщательно документируются, валидированы; кроме того, они обеспечивают непрерывную целостность данных и не могут каким-либо образом угрожать исследованию. Персонал, вовлеченный в проведение исследования в соответствии с принципами Стандарта, осведомлен о наличии данных планов действия в аварийных ситуациях.

Процедуры восстановления компьютеризированной системы будут зависеть от критичности системы, поэтому так важно иметь в наличии резервные копии всех программ. Если процедуры восстановления влекут за собой изменения аппаратного или программного обеспечения, требуется повторная валидация системы.

7. Принципы Стандарта определяют первичные данные как оригиналы записей и документации, включая данные, напрямую введенные в компьютер через интерфейс прибора, которые являются результатами оригинальных наблюдений и действий в ходе исследования и нужны для формирования и оценки отчета о данном исследовании.

Компьютеризированные системы, работающие в соответствии с принципами Стандарта, связаны с первичными данными с использованием различных форм, таких как, например, электронных носителей информации, распечаток с компьютера или приборов, а также копий микрофильмов, микрофиш. Следует, чтобы первичные данные были определены для каждой компьютеризированной системы.

Если компьютеризированные системы используют для сбора, обработки, представления или хранения первичных данных в электронном виде, то конфигурация системы всегда обеспечивает сохранение аудиторских данных в полном объеме, чтобы была возможность показать все изменения данных, не скрывая первичных данных.

Имеет возможность связать все изменения данных с лицами, которые внесли эти изменения при помощи своевременной и датированной (электронной) подписи. Причины внесения изменений указываются.

Если первичные данные хранятся на электронных носителях информации, то нужно обеспечить выполнение требований по их долгосрочному хранению в зависимости от типа хранимых данных и ожидаемого срока службы компьютеризированных систем. При изменении систем аппаратного и программного обеспечения предоставляется постоянный доступ к первичным данным и их безопасное хранение для гарантирования целостности данных. Вспомогательная информация, такая как журналы обслуживания оборудования и протоколы калибровки, которая нужна для подтверждения достоверности первичных данных или которая позволяет реконструировать процесс или исследование, сохраняется в архивах.

Процедуры для работы компьютеризированной системы также описывает альтернативные процедуры сбора данных, которым нужно следовать в случае сбоя системы. При таких обстоятельствах любые вручную записанные исходные данные, в дальнейшем вводимые в компьютер, четко обозначаются в качестве таковых и сохранены в качестве исходных записей. Процедуры по резервированию данных, проводимые вручную, могут свести к минимуму риск потери данных и гарантировать сохранение этих альтернативных записей.

Если в случае устаревания системы следует перевести электронные первичные данные из одной системы в другую, то данный процесс документируется надлежащим образом, а целостность данных подтверждена. В случаях, когда подобные миграции данных не осуществимы практически, первичные данные передаются на другой носитель и утверждаются в качестве точной копии до начала удаления оригинальных электронных записей.

8. Для защиты аппаратного оборудования, программного обеспечения и данных от повреждения, несанкционированного изменения или потери данных устанавливаются документированные процедуры безопасности.

В данном контексте "безопасность" означает предотвращение несанкционированного доступа или изменений, как компьютеризированной системы, так и данных, хранящихся в ней. Следует также принять во внимание вероятность повреждения данных вирусами или другими программами-агентами. Также предпринимаются меры безопасности, обеспечивающие целостность данных в случае как краткосрочных, так и долгосрочных сбоев системы.

Чтобы ограничить доступ к компьютерному и коммуникационному оборудованию, периферийным компонентам и электронным носителям информации только уполномоченным персоналом, нужно применять физические меры безопасности.

К оборудованию, которое не хранится в специальных "компьютерных помещениях" (например, персональным компьютерам и терминалам), могут применяться, как

минимум, стандартные элементы контроля доступа, имеющиеся в испытательной лаборатории.

Однако там, где такое оборудование располагается удаленно (например, портативные компоненты и линии модемной связи), предпринимаются дополнительные меры.

Чтобы предотвратить несанкционированный доступ к компьютеризированной системе, приложениям и данным, требуется наличие мер логической безопасности для каждой компьютеризированной системы или приложения. Важно обеспечивать использование только утвержденных версий и валидированного программного обеспечения. Логическая безопасность включает в себя необходимость введения уникального идентификатора пользователя с соответствующим паролем. Любое введение данных или установку программного обеспечения из внешних источников следует контролировать. Эти элементы контроля обеспечиваются с помощью программного обеспечения операционной системы компьютера, специальных программ безопасности, встроенных в приложения процедур, или комбинаций всего вышеперечисленного.

Так как поддержание целостности данных является главной целью принципов Стандарта, важно, чтобы весь персонал, связанный с компьютеризированной системой, осознавал необходимость вышеизложенных мер безопасности. Руководство испытательной лаборатории гарантирует, чтобы персонал был осведомлен о важности обеспечения безопасности данных, доступных процедурах и особенностях системы, которые позволяют предоставить надлежащую безопасность, а также о последствиях нарушения безопасности.

Такие функции системы включают плановое наблюдение за доступом к системе, внедрение программ верификации файлов и отчетов об исключениях и (или) трендах.

Резервное копирование программного обеспечения и данных является стандартной практикой при работе с компьютеризированной системой, которое позволяет восстановить систему после любых неполадок (например, повреждения диска), ставящих под угрозу целостность системы. В данном случае подразумевается возможность превращения резервной копии в первичные данные, после чего они рассматриваются в качестве таковых.

9. Валидация компьютеризированных систем. Компьютеризированные системы пригодны для предусмотренного назначения. Рассматриваются следующие аспекты:

1) приемочные испытания. Компьютеризированные системы спроектированы так, чтобы удовлетворять принципам Стандарта. Они устанавливаются согласно предварительно разработанному плану. При этом требуется наличие соответствующей документации, подтверждающей, что каждая система была разработана под соответствующим контролем и (желательно) в соответствии с общепризнанными стандартами качества и техническими стандартами (например, ISO 9001). Кроме того,

предоставляется доказательства того, что система была надлежащим образом протестирована испытательной лабораторией на соответствие критериям приемки до введения в повседневное использование.

Процедура официального приемочного испытания требует проведения испытаний в соответствии с заранее установленным планом и сохранения документированного свидетельства, содержащего следующую информацию: процедуры испытания, данные проведенного испытания, результаты испытаний, официальную сводку об испытании, записи об официальной приемке результатов испытания.

Вполне вероятно, что большая часть документации, относящейся к установленным производителем системам и созданной в процессе разработки систем, хранится на сайте производителя. В этом случае, данные официальной оценки и (или) аудита производителя имеется в наличии в испытательной лаборатории;

2) ретроспективная оценка. Имеются системы, для которых необходимость соблюдения принципов Стандарта не была предусмотрена или указана. В таких случаях требуется наличие документального обоснования использования данных систем, которое включает в себя ретроспективную оценку, используемую для определения пригодности системы.

Ретроспективная оценка начинается со сбора всех исторических записей, связанных с компьютеризированной системой. Затем данные записи рассматриваются, после чего составляется письменная сводка. В данной сводке ретроспективной оценки нужно указывать, что доказательства валидации доступны, а также, какие шаги следует предпринимать в будущем для обеспечения валидации компьютеризированной систем;

3) контроль изменений. Контроль изменений означает официальное утверждение и документирование любого изменения компьютеризированной системы в течение срока ее эксплуатации. Контроль изменений нужен в случаях, когда изменения влияют на статус валидации компьютеризированной системы. Процедуры контроля изменений вступают в силу сразу после подтверждения готовности к эксплуатации компьютеризированной системы.

В процедуре описывается метод оценки, призванный определять объем повторного испытания, требуемого для поддержания системы в валидированном состоянии. В рамках процедур контроля изменений определяются лица, отвечающие за определение необходимости и одобрение контроля изменений.

Независимо от источника происхождения изменения (поставленная вендором система или система собственной разработки) соответствующая информация представлена как часть процесса контроля изменений. Процедуры контроля изменений гарантирует целостность данных;

4) механизм поддержки. В целях обеспечения соответствия компьютеризированной системы предусмотренному назначению создаются механизмы поддержки, обеспечивающие корректное функционирование и использование системы. Они

включают в себя систему управления, обучение, обслуживание, техническую поддержку, аудит и (или) оценку эксплуатационных показателей. Оценка эксплуатационных показателей означает номинальный просмотр системы через определенные промежутки времени с целью подтверждения соответствия установленным критериям функционирования, например, надежности, чувствительности, производственной мощности.

10. Перечисленные ниже пункты представляют собой руководство по подбору минимальной документации для разработки, валидации, эксплуатации и техническому обслуживанию компьютеризированных систем:

1) порядок действий. Необходимо наличие письменно зафиксированных принципов административного управления, описывающих помимо прочего процесс приобретения, требования, проектирование, валидацию, испытание, установку, эксплуатацию, техническое обслуживание, подбор персонала, контроль, аудит, мониторинг и изъятие из обращения компьютеризированных систем.

2) описание приложения (прикладного программного обеспечения). Каждое приложение сопровождается документацией, в которой полностью описывается:

наименование приложения или идентификационного кода и подробное и четкое описание целей приложения;

аппаратное обеспечение (с номерами моделей), на которое установлено приложение ;

программное обеспечение операционной и другой системы (например, инструментов), используемое в сочетании с приложением;

используемый программируемый язык приложения и (или) инструментов базы данных;

основные функции, выполняемые приложением;

обзор типов и потоколов данных, дизайна баз данных, связанных с приложением;

структуры файлов, сообщения об ошибках и авариях, а также алгоритмы, связанные с приложением;

компоненты прикладного программного обеспечения с указанием номеров версий;

конфигурация и коммуникационные связи между модулями приложения, а также оборудованием и другими системами.

3) стандартные операционные процедуры. Большая часть документации, охватывающей использование компьютеризированных систем, представляется в форме СОП. Данные СОП охватывают следующие процедуры, но не ограничиваются ими:

процедуры по работе с компьютеризированными системами (аппаратные средства, программное обеспечение) и обязанности, уполномоченность вовлеченного персонала;

процедуры по обеспечению мер безопасности, используемых для обнаружения и предотвращения несанкционированного доступа к программе и внесения в нее изменений;

процедуры по внесению изменений в программу, их авторизации и записи изменений;

процедуры по внесению изменений в оборудование (аппаратные средства, программное обеспечение) и их авторизации, в том числе, в случае необходимости, проведение испытаний перед использованием оборудования;

процедуры по проведению периодического испытания надлежащего функционирования всей системы или ее составных частей и записи данных испытаний;

процедуры обслуживания компьютеризированных систем и любого сопутствующего оборудования;

процедуры разработки программного обеспечения и приемочных испытаний, а также записи всех приемочных испытаний;

процедуры по резервному копированию всех хранимых данных, а также планы действия в случае поломки;

процедуры архивирования и извлечения всех документов, программного обеспечения и компьютерных данных;

процедуры мониторинга и аудита компьютеризированных систем.

11. Принципы Стандарта по архивированию данных следует применять последовательно ко всем типам данных. Поэтому очень важно, чтобы электронные данные хранились на том же уровне контроля доступа, индексирования и соответствующего извлечения, как и другие типы данных.

Если электронные данные о нескольких исследованиях хранятся на одном носителе информации (диске или магнитной ленте), требуется создание подробного указателя. Он нужен для обеспечения испытательных лабораторий средствами контроля окружающей среды, чтобы гарантировать целостность хранимых электронных данных. Если существует необходимость в создании дополнительных архивных помещений, то руководство испытательной лаборатории обеспечивает, чтобы персонал, отвечающий за управление архивами, был идентифицирован, и чтобы доступ к архиву был возможен только уполномоченному персоналу. Также нужно будет внедрить процедуры, гарантирующие, что целостность хранящихся в электронном виде в течение длительного времени данных не будет нарушена.

Нужно создание процедур, обеспечивающих непрерывную считываемость данных в случаях, когда предполагается возникновение проблем с долгосрочным доступом к данным или возникает необходимость изъятия компьютеризированных систем из употребления. Такие процедуры включают, например, производство твердых копий в форме распечатки с принтера или перенос данных в другую систему.

Хранящиеся в электронном виде данные не следует уничтожать без разрешения руководства испытательной лаборатории и соответствующего документирования. Другие данные, хранящиеся в поддержку компьютеризированных систем, такие как исходный код и записи о разработке, валидации, эксплуатации, обслуживании и

мониторинге, следует хранить, по крайней мере, в течение того же срока, как и записи об исследовании, связанные с данными системами.

Приложение 8
к Стандарту надлежащей
лабораторной практики (GLP)

Руководство по обмену информацией в отношении программ контроля соблюдения принципов Стандарта

1. В данном приложении содержится информация, которой уполномоченный орган обменивается при проведении программ контроля соблюдения Стандарта. Эта информация включает:

1) название, правовой статус и организационная структура уполномоченного органа ;

2) процедуры, проводимые в ходе инспекций лабораторий и аудитов исследований, периодичность инспекций и (или) критерии графиков инспекций;

3) количество и квалификации инспекторов;

4) действия, предпринимаемые уполномоченным органом в случае обнаружения несоответствия, включая возможность сообщать другим странам, при необходимости, о результатах инспекций лабораторий и аудитов исследований;

5) договоренности о защите конфиденциальности информации;

6) процедуры начала, проведения и подготовки отчета об инспекциях лабораторий и аудитах исследований по запросу других стран;

7) процедуры получения информации о лабораториях, которые прошли инспекцию со стороны уполномоченного органа другой страны, включая статус соответствия таких лабораторий;

8) сертификаты лаборатории о том, что исследования проводились в соответствии со Стандартом.

2. В случае обнаружения серьезных отклонений, которые влияют на специфические исследования, уполномоченный орган при необходимости, сообщает о результатах соответствующим уполномоченным органам в других странах.

3. Названия лабораторий, подлежащих инспекциям в рамках программы контроля соблюдения Стандарта, степень соответствия принципам Стандарта и дата проведения инспекций ежегодно по запросу предоставляется в уполномоченные органы в других странах.

Приложение 9
к Стандарту надлежащей
лабораторной практики (GLP)

Руководство для органов по контролю соблюдения Стандарта по подготовке ежегодных обзоров проверенных испытательных лабораторий

Следующая минимальная информация позволяет согласование кратких обзоров, передаваемых инспекторами для уполномоченного органа:

1. указание названия проверенной лаборатории: отражается достаточная информация для недвусмысленной идентификации лаборатории (название лаборатории , города и страны, в которой она находится, включая инспекции за границей);

2. даты инспекций и заключение: месяц и год проведения инспекции и в соответствующих случаях дата вынесения последнего заключения о статусе соответствия Стандарту;

3. описание инспекции: четко отражается, что было проведено: инспекция соблюдения Стандарта и (или) аудит исследования, была ли инспекция стандартной или нестандартной, участвовали ли в инспекции другие органы;

4. специализация проверенной лаборатории: Так как соответствие Стандарту связано с исследованиями, проводимыми лабораториями, специализация проверяемых лабораторий включается в ежегодный краткий обзор, например:

1) физико-химическое исследование;

2) исследования токсичности;

3) исследования мутагенности;

4) аналитические и клинические химические исследования;

5) другие исследования, указать.

Следует обратить внимание, что эти виды исследований могут использоваться в свободном режиме в зависимости от конкретного случая, и целью является предоставление информации о соответствии Стандарту, которая будет полезна для других регуляторных органов.

5. Статус соответствия: Для указания статуса соответствия лабораторий используют три категории:

1) соответствует;

2) не соответствует;

3) не закончено (с указание причины).

Для того чтобы термин "не закончено" не был истолкован по-разному, его применение сопровождается объяснениями в обзоре. Такие объяснения включает " повторная инспекция не закончена", "отложенный ответ из лаборатории", " административная процедура не завершена".

6. Комментарии: При необходимости делаются дополнительные комментарии.

7. Серьезные отклонения: В ежегодных обзорах проверенных лабораторий отражаются сообщения об отдельных исследованиях, в результате аудита которых были обнаружены серьезные отклонения соблюдения Стандарта и которые впоследствии были признаны уполномоченным органом недействительными. Так как

многие исследования одновременно направляются в уполномоченный орган разных стран, рекомендуется, чтобы эта информация была распространена среди регуляторных органов как можно быстрее в дополнение к ежегодным обзорам.

8. Заключение о соответствии: При направлении уполномоченным органом заключения о соответствии, в них используются та же терминология и категории, что и в ежегодных обзорах.

9. Распространение ежегодных обзоров: Обзоры по запросу предоставляются общественности по решению уполномоченного органа.

Приложение 2 к приказу
Исполняющего обязанности
Министра здравоохранения
Республики Казахстан
от 4 февраля 2021 года
№ ҚР ДСМ-15

Стандарт надлежащей клинической практики (GCP)

Глава 1. Общие положения

1. Настоящий Стандарт надлежащей клинической практики (далее – Стандарт) разработан в соответствии с подпунктом 9) статьи 10 Кодекса Республики Казахстан " О здоровье народа и системе здравоохранения" и определяет требования надлежащей клинической практики.

Стандарт является частью системы обеспечения качества и устанавливает правила проведения исследований с участием человека в качестве субъекта, а также документального оформления и представления результатов таких исследований.

Принципы, установленные настоящим Стандартом, применимы также и к клиническим исследованиям, которые оказывают влияние на безопасность и благополучие человека, выступающего в качестве субъекта исследования.

Сноска. Пункт 1 - в редакции приказа и.о. Министра здравоохранения РК от 03.04.2023 № 55 (вводится в действие по истечении десяти календарных дней после дня его первого официального опубликования).

2. В настоящем Стандарте применяются следующие термины:

1) аудит - систематическая и независимая проверка относящихся к исследованию деятельности и документации, проводимая для подтверждения соответствия этой деятельности, а также процедур сбора, анализа и представления данных протоколу, стандартным операционным процедурам спонсора, надлежащей клинической практике и нормативным требованиям;

2) отчет об аудите - письменное заключение аудитора спонсора о результатах аудита;

3) сертификат аудита - документ, составленный аудитором в подтверждение факта проведения аудита;

4) первичные данные - информация, представленная в подлинниках или их заверенных копиях, описывающая результаты клинических наблюдений, обследований, позволяющая воссоздать и оценить ход клинического исследования. Первичные данные содержатся в первичной документации;

5) первичная документация - исходные документы, данные и записи, используемые в клиническом исследовании;

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

7) спонсор - физическое или юридическое лицо, являющееся инициатором клинического исследования и отвечающее за его организацию и (или) финансирование;

8) спонсор-исследователь - лицо, которое самостоятельно или совместно с другими лицами, инициирует и проводит клиническое исследование и под непосредственным руководством которого исследуемый препарат либо назначают, либо выдают субъекту исследования, либо последний принимает его;

9) индивидуальная регистрационная карта (далее - ИРК) - документ на бумажном, электронном или оптическом носителе, предназначенный для внесения всей предусмотренной протоколом и подлежащей передаче спонсору информации по каждому субъекту исследования;

10) независимая группа по мониторингу данных - группа специалистов, создаваемая спонсором, для периодического рассмотрения хода клинического исследования, данных по безопасности и (или) основных параметров эффективности, а также для выработки рекомендаций спонсору о целесообразности продолжения, прекращения исследования или внесения в него изменений;

11) серьезное нежелательное явление (далее - СНЯ) и (или) серьезная нежелательная реакция (далее - СНР) - нежелательная реакция, которая приводит к смерти, представляет угрозу для жизни, требует госпитализации пациента или ее продления, приводит к стойкой либо выраженной нетрудоспособности или инвалидности, к врожденным аномалиям или порокам развития, требует медицинского вмешательства для предотвращения развития перечисленных состояний;

12) нежелательное явление - любое неблагоприятное и непреднамеренное изменение в состоянии здоровья пациента или субъекта клинического исследования (испытания), которому назначался лекарственный препарат, независимо от причинно-следственной связи с его применением;

13) нежелательная реакция - непреднамеренная неблагоприятная реакция организма , связанная с применением лекарственного средства (исследуемого препарата),

предполагающая наличие, как минимум, возможной взаимосвязи с применением подозреваемого лекарственного препарата (исследуемого препарата);

14) слепой метод и (или) маскировка - метод, при применении которого одной или нескольким участвующим в клиническом исследовании сторонам неизвестно, какое лечение назначено субъекту исследования;

15) законный представитель - физическое или юридическое лицо, или иной субъект права, дающий согласие на участие в клиническом исследовании от имени потенциального субъекта исследования;

16) исследуемый препарат - лекарственная форма активного вещества или плацебо, изучаемая или используемая для контроля в клиническом исследовании, в том числе зарегистрированный лекарственный препарат в случае, если способ его применения отличается от утвержденного, а также при его использовании по новому показанию или для получения дополнительной информации по утвержденному показанию;

17) благополучие субъектов исследования (пациентов) - физическое и психическое здоровье субъектов, участвующих в клиническом исследовании;

18) исследователь - физическое лицо, отвечающее за проведение клинического исследования в исследовательском центре. В случае проведения исследования на клинической базе группой лиц исследователем (главным исследователем) является руководитель группы;

19) брошюра исследователя (далее - БИ) - сводное изложение результатов клинического и доклинического изучения исследуемого препарата, значимых для его исследования на человеке;

20) исследователь-координатор - исследователь, отвечающий за координацию деятельности исследователей всех исследовательских центров, участвующих в многоцентровом клиническом исследовании;

21) исследователь или медицинская организация - термин, обозначающий исследователя или организацию;

22) инспекция (проверка) - действие уполномоченного органа в области здравоохранения, заключающееся в официальной проверке с привлечением экспертной организации в сфере обращения лекарственных средств и медицинских изделий документации, оборудования, материалов, имеющих отношение к клиническому исследованию и находящихся в исследовательском центре, в помещениях спонсора и (или) контрактной исследовательской организации, а также иных организациях, имеющих отношение к исследованию;

23) договор - датированное и подписанное соглашение между двумя или более сторонами, которое устанавливает договоренности, касающиеся распределения объема работ при проведении клинического исследования, а также финансовых вопросов, основой договора служит протокол исследования;

24) контрактная исследовательская организация - физическое лицо (организация), выполняющее в рамках договора со спонсором одну или более из его функций, связанных с проведением клинического исследования;

25) доклинические исследования - биомедицинские исследования, проводимые без участия человека в качестве субъекта;

26) клиническая база - фактическое место проведения клинического исследования;

27) клиническое исследование (испытание) - любое исследование (испытание), проводимое с участием человека в качестве субъекта для выявления или подтверждения клинических и (или) фармакологических эффектов исследуемых препаратов и (или) выявления нежелательных реакций на исследуемые препараты, и (или) изучения их всасывания, распределения, метаболизма и выведения с целью выполнения оценки безопасности и (или) эффективности;

28) промежуточный отчет о клиническом исследовании (испытании) - отчет о промежуточных результатах и их оценке, основанный на проведенном в ходе клинического исследования анализе данных;

29) отчет о клиническом исследовании (испытании) - описание в письменной форме клинического исследования терапевтического, профилактического или диагностического средства с участием человека в качестве субъекта, объединяющее клиническое и статистическое описания, представление данных и их анализ;

30) протокол клинического исследования (далее - протокол) - документ, описывающий цели, дизайн, методологию, статистические аспекты и организацию исследования;

31) соблюдение требований применительно к клиническим исследованиям - следование требованиям настоящего Стандарта, протоколу клинического исследования

32) координационная группа - группа, организуемая спонсором, для координации проведения многоцентрового клинического исследования;

33) многоцентровое клиническое исследование - клиническое исследование, проводимое по единому протоколу более чем в одном исследовательском центре и более чем одним исследователем;

33-1) заверенная копия – это копия оригинальной записи (вне зависимости от типа носителя), которая, как было подтверждено (например, датированной подписью или валидированным процессом создания копии), содержит ту же информацию, включая данные, которые описывают контекст, содержание и структуру, что и оригинальная запись;

34) непредвиденная нежелательная реакция - нежелательная реакция, характер, степень тяжести или исход которой не соответствуют информации действующей инструкции по медицинскому применению лекарственного препарата либо брошюре исследователя для незарегистрированного лекарственного препарата;

35) уязвимые субъекты исследования - лица, на чье желание участвовать в клиническом исследовании оказывает чрезмерное влияние ожидание (обоснованное или необоснованное) тех или иных преимуществ, связанных с участием в исследовании , или санкции вышестоящих в иерархии лиц в случае отказа от участия;

36) соисследователь - любой член исследовательского коллектива, назначенный исследователем и осуществляющий под его контролем значимые процедуры клинического исследования на клинической базе;

37) документальный след - документация, позволяющая восстановить ход событий;

38) документация - записи в любой форме, включая записи на бумажных, электронных, магнитных или оптических носителях, сканограммы, рентгеновские снимки, электрокардиограммы, описывающие либо регистрирующие методы, организацию и (или) результаты клинического исследования, а также влияющие на исследование факторы и принятые меры;

39) конфиденциальность - сохранение втайне от неуполномоченных лиц информации, принадлежащей спонсору, или информации, позволяющей идентифицировать субъекта исследования;

40) медицинская организация - медицинская организация вне зависимости от ее организационно-правовой формы, на базе которой разрешено проводить клиническое исследование;

41) мониторинг - деятельность, заключающаяся в контроле за ходом клинического исследования, обеспечении его проведения, сбора данных и представления результатов в соответствии с утвержденными документами: протоколом, стандартными операционными процедурами, настоящим Стандартом;

42) отчет монитора - письменный отчет монитора спонсору после каждого визита клинической базы и (или) контакта с исследователями в соответствии со стандартными операционными процедурами спонсора;

42-1) план мониторинга – это документ, который описывает стратегию, методы, распределение обязанностей и требования к мониторингу клинического исследования;

43) незаинтересованный свидетель - физическое лицо, не причастное к проведению клинического исследования, - оказывающее содействие субъекту исследования, в том числе в зачитывании предоставляемых ему письменных материалов;

44) основные документы - документы, которые в совокупности или по отдельности позволяют оценить ход клинического исследования и качество полученных данных;

45) нормативные требования - нормы действующего законодательства, регулирующие проведения клинических исследований исследуемых препаратов;

46) рандомизация - процесс распределения субъектов исследования по группам лечения или контроля случайным образом, позволяющий свести к минимуму субъективность;

47) препарат сравнения - зарегистрированный лекарственный препарат либо плацебо, используемый как контроль в клиническом исследовании;

48) контроль качества - методы и меры, являющиеся частью системы обеспечения качества и используемые для проверки соответствия выполняемых при проведении исследования процедур предъявляемым требованиям к их качеству;

49) обеспечение качества - совокупность систематических и планомерных действий, которые обеспечивают соответствие проведения исследования, сбора, регистрации и представление данных надлежащей клинической практике;

50) стандартные операционные процедуры (далее - СОП) - подробные письменные инструкции, предназначенные для достижения единообразия при осуществлении определенной деятельности;

51) субъект (субъект исследования) - физическое лицо, участвующее в клиническом исследовании в составе группы, получающей исследуемый препарат, либо в составе контрольной группы;

52) идентификационный код субъекта - уникальный код, присваиваемый исследователем каждому субъекту исследования для обеспечения конфиденциальности личных данных субъекта и используемый вместо имени субъекта в отчетах по нежелательным явлениям и (или) данных, относящихся к исследованию;

53) надлежащая клиническая практика - стандарт планирования, организации, проведения, мониторинга, аудита, документирования клинических исследований, а также анализа и представления их результатов, служащий гарантией достоверности и точности полученных данных и представленных результатов, а также обеспечивающий защиту прав, здоровья и конфиденциальности субъектов исследования;

54) оригинальные медицинские записи - исходные документы, данные и записи, используемые в клиническом исследовании;

55) прямой доступ - разрешение на изучение, анализ, проверку и копирование любых записей и отчетов, необходимых для оценки клинического исследования;

56) уполномоченный орган - государственный орган в сфере обращения лекарственных средств и медицинских изделий, выдающий разрешение на проведение клинического исследования на основании заключения государственной экспертной организации в сфере обращения лекарственных средств и медицинских изделий (далее - экспертная организация) и проводящий инспекции;

57) информированное согласие - процедура добровольного подтверждения субъектом своего согласия на участие в конкретном исследовании после получения информации обо всех значимых для принятия им решения аспектах исследования. Информированное согласие документируется посредством подписания и датирования формы информированного согласия;

58) поправка к протоколу - оформленные в письменном виде изменения, разъяснения протокола или сообщение о вносимых изменениях;

59) комиссия по вопросам этики - консультативно-совещательный орган, образуемый на республиканском уровне, а также на уровне медицинской организации, в состав которого входят специалисты в области здравоохранения, науки, представители общественных организаций, осуществляющий защиту прав, безопасности и благополучия субъектов исследования и исследователей, а также этическую и нравственно-правовую оценку материалов клинического исследования;

60) заключение комиссии по вопросам этики - заключение, принятое комиссией по вопросам этики, подтверждающее проведения экспертизы материалов клинического исследования и являющееся разрешением на его проведение в данной организации.

Сноска. Пункт 2 дополнен подпунктом 33-1) в соответствии с приказом Министра здравоохранения РК от 18.11.2025 № 147 (вводится в действие по истечении десяти календарных дней после дня его первого официального опубликования).

Глава 2. Принципы надлежащей клинической практики

3. Клинические исследования проводятся в соответствии с этическими принципами, заложенными Хельсинкской декларацией Всемирной медицинской ассоциации 1964 года и отраженными в настоящем Стандарте и нормативных требованиях.

4. До начала исследования экспертной организацией проводится оценка соотношения предвидимого (предсказуемого) риска и неудобств с ожидаемой пользой для субъекта исследования и общества. Исследование начинают и продолжают только в том случае, если ожидаемая польза оправдывает риск.

5. Права, безопасность и благополучие субъектов исследования имеют первостепенное значение и превалируют над интересами науки и общества.

6. Информация (доклиническая и клиническая) об исследуемом препарате предоставляется в достаточном объеме для обоснования предполагаемого клинического исследования.

7. Клинические исследования отвечают научным требованиям и четко и подробно описываются в протоколе.

8. Клиническое исследование проводится в соответствии с протоколом, одобренным комиссией по вопросам этики.

9. Врач отвечает за оказываемую субъекту медицинскую помощь и принятие решений медицинского характера.

10. Все привлекаемые к проведению исследования лица имеют соответствующие образование, подготовку и опыт для выполнения возложенных на них задач.

11. Добровольное информированное согласие получают у каждого субъекта до его включения в исследование.

12. Полученную в клиническом исследовании информацию регистрируют, передают и хранят с обеспечением точности и правильности ее представления,

интерпретации и верификации. Этот принцип применим ко всем записям, упоминаемым в данном руководстве, вне зависимости от типа носителя.

Сноска. Пункт 12 – в редакции приказа Министра здравоохранения РК от 18.11.2025 № 147 (вводится в действие по истечении десяти календарных дней после дня его первого официального опубликования).

13. Конфиденциальность записей, позволяющих идентифицировать субъектов исследования, обеспечивается с соблюдением права на частную жизнь и защиту конфиденциальности.

14. Производство и хранение исследуемых препаратов, а также обращение с ними осуществляется в соответствии с требованиями законодательства Республики Казахстан. Исследуемые препараты применяются в соответствии с утвержденным протоколом клинического исследования.

15. Для обеспечения качества каждого аспекта исследования внедряются соответствующие системы и операционные процедуры. Такие системы должны фокусироваться на тех аспектах клинического исследования, которые обеспечивают безопасность субъектов исследования и достоверность его результатов.

Сноска. Пункт 15 – в редакции приказа Министра здравоохранения РК от 18.11.2025 № 147 (вводится в действие по истечении десяти календарных дней после дня его первого официального опубликования).

Глава 3. Комиссия по вопросам этики

Параграф 1. Комиссия по вопросам этики

16. Комиссия по вопросам этики защищает права, безопасность и благополучие всех субъектов исследования. Исследованиям с участием уязвимых субъектов уделяется особое внимание.

17. Комиссия по вопросам этики получает на рассмотрение следующие документы:

1) протокол исследования (поправки) к протоколу;

2) письменную форму информированного согласия и ее последующие редакции, предлагаемые исследователем для использования в исследовании;

3) описание действий, направленных на привлечение субъектов к участию в исследовании, в том числе через рекламные объявления;

4) письменные материалы, которые будут предоставлены субъектам;

5) брошюру исследователя;

6) известную информацию, касающуюся безопасности;

7) информацию о выплатах и компенсациях субъектам исследования;

8) текущую редакцию резюме исследователя и (или) другие материалы, подтверждающие его квалификацию;

9) дополнительные документы для проведения этической и нравственно-правовой оценки материалов.

Комиссия по вопросам этики рассматривает вопрос о проведении предлагаемого клинического исследования в соответствующие сроки и дает заключение в письменном виде, четко идентифицируя исследование, рассмотренные документы и даты при вынесении следующих возможных решений:

1) одобрения или выдачи заключения на проведение исследования;

2) требования о внесении изменений, в представленную документацию, до получения одобрения или выдачи заключения на проведение исследования;

3) отказа в одобрении или выдаче заключения на проведение исследования;

4) отмены (приостановки) сделанного ранее одобрения или выданного заключения на проведение исследования.

18. Комиссия по вопросам этики оценивает соответствие квалификации исследователя предлагаемому исследованию на основании текущей редакции резюме исследователя и (или) другой соответствующей документации, запрошенной Комиссией по вопросам этики.

19. Комиссия по вопросам этики периодически рассматривает документацию каждого текущего исследования с частотой, зависящей от степени риска, которому подвергаются субъекты исследования, но не реже одного раза в год.

20. Комиссия по вопросам этики при определенных обстоятельствах запрашивает дополнительную информацию для ее предоставления субъектам исследования для защиты их прав и здоровья, а также для гарантии безопасности субъектов.

21. В случае, когда согласие на участие субъекта в исследовании, не связанным с лечением, предоставлено его законным представителем, Комиссия по вопросам этики оценивает предоставленный протокол и (или) другую документацию на предмет полноты отражения клинических вопросов и соблюдения соответствующих этических и действующих нормативных требований к подобным клиническим исследованиям.

22. В случае, если протокол указывает на невозможность получения согласия на участие в исследовании у субъекта исследования или законного представителя субъекта до момента включения субъекта в исследование, Комиссия по вопросам этики убеждается в том, что предоставленный протокол и (или) другая документация полностью отражает клинические вопросы и удовлетворяет - этическим и действующим нормативным требованиям к подобным клиническим исследованиям.

23. Комиссия по вопросам этики рассматривает размер и порядок выплат субъекту исследования, чтобы убедиться в отсутствии необоснованной заинтересованности или принуждения субъектов исследования. Размер выплат субъектам пропорционален их участию в испытании, и не зависит исключительно от того, завершил субъект исследование полностью или нет.

24. Комиссия по вопросам этики убеждается в том, что информация, касающаяся выплат субъектам исследования, включая способы, размер и порядок проведения выплат, отражена в письменной форме информированного согласия и в любых других предоставляемых субъектам материалах. Указывается, каким образом будет определен размер выплат.

Параграф 2. Состав, функции и порядок работы

25. В состав Комиссии по вопросам этики входит достаточное число лиц, обладающих в совокупности квалификацией и опытом для рассмотрения и экспертной оценки научных, медицинских и этических аспектов планируемого исследования. В состав Комиссии по вопросам этики включают:

1) не менее пяти человек;

2) не менее одного человека, не специализирующегося в области научных исследований (деятельности);

3) не менее одного человека, не являющегося сотрудником медицинской организации или клинической базы, в котором проводится исследование.

Только члены Комиссии по вопросам этики, не являющиеся сотрудниками исследователя или спонсора исследования, участвуют в голосовании (обсуждении) вопросов, связанных с проведением клинического исследования. Комиссия по вопросам этики составляет список своих членов с указанием их квалификации.

26. Комиссия по вопросам этики осуществляет деятельность в соответствии с операционными процедурами, документирует свою работу и ведет протоколы заседаний.

27. Комиссия по вопросам этики принимает решения на официальных заседаниях при наличии кворума, определенного рабочими процедурами.

28. Только члены Комиссии по вопросам этики, принимающие непосредственное участие в рассмотрении и обсуждении документации по исследованию, участвуют в голосовании и (или) высказывают свое мнение и (или) рекомендацию.

29. Исследователь предоставляет информацию по любым аспектам исследования, но не участвует в прениях или в голосовании (выработке) мнения Комиссии по вопросам этики.

30. Комиссия по вопросам этики привлекает независимых экспертов по специальным вопросам.

Параграф 3. Процедуры

31. Комиссия по вопросам этики разрабатывает, документально оформляет и соблюдает стандартные рабочие процедуры, регламентирующие:

1) состав (фамилии и квалификацию членов) и учредивший его орган;

2) порядок назначения заседаний, оповещения его членов о предстоящих заседаниях, а также организация заседаний;

3) порядок первичного и последующего рассмотрения документации по исследованию;

4) периодичность последующего рассмотрения документации по исследованию;

5) порядок ускоренного рассмотрения документации, в соответствии с нормативными требованиями, для одобрения/выдачи заключения при незначительном изменении в текущих исследованиях, уже получивших одобрение (заключение) Комиссии по вопросам этики;

6) недопустимость включения субъектов в исследование до того, как Комиссия по вопросам этики выдаст письменное одобрение (заключение) на проведение исследования;

7) недопустимость отклонений от протокола или его изменения без предварительного письменного одобрения (заключения) поправок Комиссией по вопросам этики, за исключением тех случаев, когда изменения направлены на устранение непосредственной угрозы субъектам исследования или когда изменения касаются только административных и материально-технических аспектов исследования

.

32. Исследователь незамедлительно сообщает в Комиссию по вопросам этики:

1) об отклонениях от протокола или изменениях протокола, произведенных для устранения непосредственной угрозы субъектам исследования;

2) об изменениях, увеличивающих риск для субъектов и (или) существенно влияющих на проведение исследования;

3) обо всех непредвиденных серьезных нежелательных лекарственных реакциях;

4) о новых данных, свидетельствующих о возрастании риска для субъектов или неблагоприятно влияющих на ход исследования.

33. Комиссия по вопросам этики незамедлительно в письменном виде сообщает исследователю (медицинской организации):

1) о своих решениях (заключениях), касающихся исследования;

2) о причинах принятия решений (заключений);

3) о порядке (процедурах) обжалования решений (заключений).

34. Комиссия по биоэтике хранит относящуюся к исследованию документацию не менее 3 лет после завершения исследования и предоставляет ее по требованию уполномоченного органа.

Исследователи, спонсор, уполномоченные органы могут запрашивать у Комиссии по биоэтике его процедуры и списки членов.

Сноска. Пункт 34 – в редакции приказа Министра здравоохранения РК от 18.11.2025 № 147 (вводится в действие по истечении десяти календарных дней после дня его первого официального опубликования).

Глава 4. Исследователь

Параграф 1. Квалификация исследователя

35. Исследователь имеет соответствующую квалификацию, образование, профессиональную подготовку и опыт, позволяющие ему отвечать за надлежащее проведение клинического исследования. Квалификация исследователя соответствует действующим нормативным требованиям и подтверждается текущим резюме и(или) другими документами, которые запрашиваются спонсором, Комиссией по вопросам этики и (или) экспертной организаций.

36. Исследователь внимательно знакомится с протоколом, текущей редакцией брошюры исследователя, инструкцией по применению препарата и другой информацией, предоставленной спонсором.

37. Исследователь знает и соблюдает настоящий Стандарт.

38. Исследователь (медицинская организация) содействует проведению мониторинга и аудита спонсором, а также инспекциям уполномоченного органа.

39. Исследователь ведет список обладающих квалификацией лиц, которые по его поручению осуществляют определенную деятельность в рамках исследования.

Параграф 2. Соответствующие ресурсы исследовательского центра

40. Исследователь демонстрирует возможность набора в установленные сроки требуемого количества подходящих субъектов исследования, соответствующих критериям отбора.

41. Исследователь имеет достаточное количество времени, чтобы надлежащим образом провести и завершить исследование в течение оговоренного периода.

42. Исследователь располагает достаточным количеством квалифицированных сотрудников и материальных ресурсов (помещения, оборудование) в период исследования для того, чтобы провести это исследование надлежащим и безопасным образом.

43. Исследователь отвечает за то, чтобы все занятые в клиническом исследовании сотрудники ознакомились с протоколом и информацией об исследуемом препарате, а также со своими функциями и обязанностями.

43-1. Исследователь контролирует деятельность сотрудников и иных лиц, которым он делегировал те или иные обязанности и функции в рамках проведения исследования в исследовательском центре.

Сноска. Параграф 2 дополнен подпунктом 43-1) в соответствии с приказом Министра здравоохранения РК от 18.11.2025 № 147 (вводится в действие по истечении десяти календарных дней после дня его первого официального опубликования).

43-2. В случае привлечения исследователем (медицинской организацией) сторонних лиц для выполнения тех или иных связанных с проведением исследования обязанностей и функций исследователь (медицинская организация) должны убедиться, что данное лицо обладает достаточной квалификацией для выполнения этих обязанностей и функций, а также внедрить процедуры, направленные на обеспечение полноты выполнения связанных с проведением исследования обязанностей и функций и целостности полученных данных.

Сноска. Параграф 2 дополнен подпунктом 43-2) в соответствии с приказом Министра здравоохранения РК от 18.11.2025 № 147 (вводится в действие по истечении десяти календарных дней после дня его первого официального опубликования).

Параграф 3. Оказание медицинской помощи субъектам исследования

44. Квалифицированный врач, являющийся исследователем или соисследователем, отвечает за все принимаемые в рамках исследования решения медицинского характера.

45. Вовремя и по завершении участия субъекта в исследовании исследователь (медицинская организация) обеспечивает оказание субъекту необходимой медицинской помощи в случае любых связанных с исследованием нежелательных явлений, включая клинически значимые изменения лабораторных показателей. Исследователь (медицинская организация) информирует субъекта о ставших известными исследователю интеркуррентных заболеваниях, требующих медицинской помощи.

46. Исследователь сообщает лечащему врачу, об участии субъекта в исследовании при условии, что субъект не возражает против информирования лечащего врача.

47. В случае если субъект не сообщает о причинах, побудивших его досрочно прекратить участие в исследовании, исследователь пытается установить эти причины, проявляя при этом уважение к правам субъекта.

Параграф 4. Контакты с Комиссией по вопросам этики

48. Перед началом исследования, исследователь (медицинская организация) получает письменное и датированное одобрение (заключение) Комиссии по вопросам этики протокола исследования, письменную форму информированного согласия и ее последующих редакций, описание мер, направленных на привлечение субъектов к участию в исследовании, и любые другие письменные материалы, которые предполагается предоставить субъектам.

49. Вместе с другими документами исследователь (медицинская организация) предоставляет Комиссии по вопросам этики последнюю редакцию БИ. Если БИ дополняют в ходе исследования, исследователь (медицинская организация) предоставляет Комиссии по вопросам этики новую редакцию БИ.

50. В течение исследования исследователь (медицинская организация) предоставляет Комиссии по вопросам этики, все подлежащие рассмотрению документы.

Параграф 5. Соблюдение протокола исследования

51. Исследователь (медицинская организация) проводит исследование в соответствии с протоколом, согласованным со спонсором и разрешенным (одобренным) Комиссией по вопросам этики. В подтверждение договоренности исследователь (медицинская организация) и спонсор подписывают протокол или отдельный договор.

52. Исследователь не отклоняется от протокола или не вносит изменения без согласия спонсора, предварительного рассмотрения и документально оформленного одобрения (заключения) Комиссии по вопросам этики, относительно поправки к протоколу, кроме тех случаев, когда устраняется непосредственная угроза субъектам исследования или когда изменения касаются только административных или технических аспектов исследования.

53. Исследователь или назначенное им лицо объясняет и документально оформляет любые отклонения от утвержденного протокола;

54. Исследователь отклоняется от протокола или вносит в него изменения для устранения непосредственной угрозы субъектам исследования без предварительного одобрения (заключения) Комиссии по вопросам этики. В срочном порядке описание отклонений или изменений с указанием их причин и предлагаемые поправки к протоколу направляются в:

1) комиссию по вопросам этики для рассмотрения и одобрения (выдачи заключения);

2) спонсору для согласования с ним;

3) экспертной организации.

Параграф 6. Исследуемые препараты

55. Исследователь или медицинская организация обеспечивает учет исследуемых препаратов на клинической базе.

56. Исследователь или медицинская организация передает некоторые или все функции исследователя и медицинской организации по учету исследуемых препаратов на клинической базе аптечному работнику (провизору) или иному лицу, подконтрольному исследователю или медицинской организации.

57. Исследователь или медицинская организация и (или) аптечный работник (провизор) или иное уполномоченное исследователем и организацией лицо ведут учет поставок препаратов в клиническую базу, их фактического количества, использования - субъектом, а также возврата спонсору либо иного распоряжения по неиспользованным

препаратам. Записи по учету включают в себя даты, количество, номера партий или серий, сроки годности и уникальные коды исследуемых препаратов и субъектов исследования. Исследователь ведет записи, подтверждающие, что субъекты получали исследуемые препараты в дозах, предусмотренных протоколом, в количествах, согласующихся с общим количеством исследуемых препаратов, полученным от спонсора.

58. Исследуемые препараты хранятся в соответствии с инструкциями спонсора.

59. Исследователь обеспечивает использование исследуемых препаратов в соответствии с утвержденным протоколом.

60. Исследователь или уполномоченное исследователем, или медицинской организацией лицо информирует субъекта о правилах применения исследуемых препаратов и через приемлемые интервалы времени (в зависимости от исследования) проверяет соблюдение этих инструкций субъектом.

Параграф 7. Рандомизация и раскрытие кода

61. Исследователь, соблюдая предусмотренную в исследовании методику рандомизации, обеспечивает раскрытие кода только в соответствии с протоколом. Если исследование проводится слепым методом, исследователь незамедлительно документально оформляет и объясняет спонсору любое преждевременное раскрытие кода исследуемых препаратов.

Параграф 8. Информированное согласие субъектов исследования

62. При получении и документальном оформлении информированного согласия, исследователь придерживается настоящего Стандарта и этических принципов, заложенных в Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации 1964 года. До начала исследования исследователь получает письменное одобрение или заключение Комиссии по вопросам этики письменной формы информированного согласия и любых других письменных материалов, предоставляемых субъектам.

63. Письменная форма информированного согласия и любые другие письменные материалы, предоставляемые субъектам, следует дополнять или исправлять по мере появления новой важной информации, которая может оказаться существенной для согласия субъекта. Любая дополненная или исправленная письменная форма информированного согласия и любые другие дополненные или исправленные письменные материалы, предоставляемые субъектам, одобряются Комиссией по вопросам этики до их использования в исследовании, после чего они доводятся до сведения субъекта или его законного представителя и влияют на принятие решения субъекта о дальнейшем продолжении участия в исследовании. Факт передачи этой информации документально оформляется.

64. Ни исследователь, ни другие занятые в исследовании лица не принуждают субъекта, не используют иные, некорректные методы воздействия с целью склонить его к участию либо продолжению участия в исследовании.

65. Ни в устной информации, ни в письменных материалах исследования, включая письменную форму информированного согласия или информационного листка пациента, не используются формулировки, прямо или косвенно склоняющие субъекта или его законного представителя отказаться от законных прав, а также формулировки, прямо или косвенно освобождающие исследователя, медицинскую организацию, спонсора или их представителей от халатности.

66. Исследователь или назначенное им лицо обеспечивает в полной мере информирование субъекта или его законного представителя обо всех значимых аспектах исследования, в том числе знакомит с письменной информацией об исследовании и одобрением или положительным заключением Комиссии по вопросам этики.

67. Обеспечивается предоставление устной и письменной информации об исследовании, включая письменную форму информированного согласия, понятной субъекту, не использующей специальных терминов или, в соответствующих случаях, его законному представителю и незаинтересованному свидетелю.

68. Перед получением информированного согласия исследователь или назначенное им лицо предоставляет субъекту или его законному представителю достаточное количество времени и возможность для получения более подробной информации об исследовании и принятия решения об участии или отказе. Субъект или его законный представитель получает исчерпывающие ответы на все вопросы об исследовании.

69. До начала участия в исследовании субъект или его законный представитель, а также лицо, проводившее разъяснительную беседу, подписывают и собственноручно датируют письменную форму информированного согласия.

70. Если субъект или его законный представитель неспособны читать, то в течение всей разъяснительной беседы присутствует незаинтересованный свидетель. После того, как субъекту или его законному представителю прочитали и разъяснили письменную форму информированного согласия и другие предоставляемые субъекту письменные материалы и после того, как субъект или его законный представитель дал устное согласие на участие субъекта в исследовании и, если способен, подписал и собственноручно датировал письменную форму информированного согласия, свидетель ее подписывает и собственноручно датирует. Подписывая форму согласия, свидетель подтверждает, что информация, содержащаяся в форме согласия или информационном листке пациента и всех других письменных материалах, была точно разъяснена и понята субъектом или его законным представителем и, что согласие на участие в исследовании, дано субъектом или его законным представителем добровольно.

71. В ходе разъяснительной беседы, так и в письменной форме информированного согласия или информационном листке пациента, а также любых других письменных материалах, предоставляемых субъектам, разъясняется следующее:

1) исследование носит экспериментальный характер;

2) цель исследования;

3) исследуемый способ лечения в процессе исследования и вероятность случайного распределения в одну из групп лечения;

4) процедуры исследования, включая все инвазивные процедуры;

5) обязанности субъекта;

6) экспериментальные аспекты исследования;

7) ожидаемый риск или неудобства для субъекта, а также, в соответствующих случаях, для эмбриона, плода или грудного ребенка;

8) ожидаемые выгода и (или) польза, если пользы с медицинской точки зрения не предполагается, то субъекту об этом сообщается;

9) иные, помимо предусмотренных в исследовании, процедуры или методы лечения , которые доступны субъекту, а также их значимые потенциальные выгода и (или) польза, а также риск;

10) компенсация и (или) лечение, доступные субъекту в случае причинения вреда его здоровью в результате участия в исследовании;

11) планируемый размер выплат субъекту за его участие в исследовании, если таковые предусмотрены;

12) планируемые расходы субъекта, если таковые ожидаются, связанные с его участием в исследовании;

13) участие субъекта в исследовании является добровольным, в связи с чем решение об отказе от участия или выход из исследования принимается им в любой момент без каких-либо санкций для себя или потери положенных выгод;

14) мониторы, аудиторы, Комиссии по вопросам этики и экспертная организация в той мере, в какой это допускается настоящим Стандартом, имеют прямой доступ к оригинальным медицинским записям субъекта для проверки процедур и (или) данных клинического исследования, не нарушая при этом конфиденциальности данных субъекта. Субъект или его законный представитель, подписывая письменную форму информированного согласия, разрешает такой доступ;

15) записи, идентифицирующие субъекта, сохраняются в тайне и раскрываются только в той мере, в какой это допускается настоящим Стандартом. При публикации результатов исследования конфиденциальность данных субъекта сохраняется;

16) информация, способная повлиять на желание субъекта продолжать участие в исследовании, доводится до сведения субъекта или его законного представителя;

17) лица, к которым обращаются для получения дополнительной информации об исследовании и правах субъектов исследования, а также в случае причинения вреда здоровью субъекта в результате его участия в исследовании;

18) возможные обстоятельства и (или) причины, по которым участие субъекта в исследовании прекращается;

19) предполагаемая продолжительность участия субъекта в исследовании;

20) приблизительное количество субъектов, которое предполагается включить в исследование.

72. Перед включением в исследование субъект или его законный представитель получает подписанный и датированный экземпляр письменной формы информированного согласия и другие предоставляемые субъектам письменные материалы. Во время участия субъекта в исследовании субъект или его законный представитель получает подписанные и датированные экземпляры всех последующих редакций формы информированного согласия и копии поправок к другим письменным материалам, предоставляемым субъекту.

73. Если в клиническом исследовании участвуют субъекты, которые включаются в исследование только на основании согласия их законных представителей (несовершеннолетние, пациенты с выраженным слабоумием) субъект информируется об исследовании в соответствии с его способностью понять эту информацию и, если субъект в состоянии, подписывает и собственноручно датирует письменную форму информированного согласия.

74. В исследование, не связанное с лечением, включаются субъекты, которые собственноручно подписывают и датируют письменную форму информированного согласия и (или) подтверждают свое согласие с помощью их законных представителей.

75. В исследования, не связанные с лечением, субъекты включаются с согласия их законных представителей при соблюдении следующих условий:

1) цели исследования не достигаются посредством исследования с участием субъектов, которые могут дать свое согласие лично;

2) ожидаемый риск для субъектов незначителен;

3) отрицательное воздействие на здоровье субъекта сведено к минимуму и незначительно;

4) исследование не запрещено законодательством;

5) для включения таких субъектов запрашивается специальное одобрение или заключение Комиссии по вопросам этики, учитывающее данный аспект.

Подобные исследования проводятся с участием пациентов, имеющих заболевание, для лечения которого предназначен исследуемый препарат. Субъекты в таких исследованиях находятся под особо тщательным наблюдением, и их участие прекращается, если есть основания полагать, что они испытывают чрезмерный дискомфорт;

76. При неотложных состояниях, когда до включения в исследование невозможно получить согласие самого субъекта, оно запрашивается у его законного представителя. Если предварительное согласие субъекта невозможно получить и отсутствует его законный представитель, то для включения субъекта в исследование предпринимаются предусмотренные протоколом и (или) другими документами и разрешенные или одобренные Комиссии по вопросам этики меры, направленные на защиту прав, безопасности и благополучия субъекта. Субъект или его законный представитель в кратчайшие сроки ставится в известность об исследовании и запрашивается согласие, а также другое согласие в соответствии с пунктом 71 Стандарта на продолжение участия субъекта в исследовании.

Параграф 9. Документация и отчетность

77. Исследователь (медицинская организация) вносит адекватные и точные первичные документы и записи по исследованию, в которых отражаются все значимые для исследования данные по каждому субъекту исследования в исследовательском центре. Первичные данные должны быть разборчивыми, оригинальными, точными, полными, должны регистрироваться в процессе осуществления наблюдений и таким образом, чтобы их можно было отследить. Изменения в исходных документах должны быть прослеживаемы, объяснены, если необходимо, и не должны скрывать первоначальную запись (что достигается, например посредством документального следа).

Сноска. Пункт 77 – в редакции приказа Министра здравоохранения РК от 18.11.2025 № 147 (вводится в действие по истечении десяти календарных дней после дня его первого официального опубликования).

78. Данные в ИРК соответствуют первичной документации, из которой они перенесены, имеющиеся расхождения объясняются.

79. Любые изменения или исправления в ИРК подписываются, датируются, объясняются и показывают первоначальную запись; применяется как к письменным, так и к электронным изменениям или исправлениям. Спонсор предоставляет исследователям и (или) их уполномоченным представителям инструкцию о порядке оформления таких исправлений. Спонсор имеет письменные процедуры, предусматривающие, что изменения или исправления в ИРК, вносимые его уполномоченными представителями, документально оформляются, являются необходимыми и одобряются исследователем. Исследователь хранит записи об изменениях и исправлениях.

80. Исследователь или медицинская организация ведет документацию по исследованию согласно главе 8 настоящего Стандарта. Исследователь или медицинская организация принимает необходимые меры, предотвращающие случайное или преждевременное уничтожение данных документов.

Сноска. Пункт 80 – в редакции приказа Министра здравоохранения РК от 18.11.2025 № 147 (вводится в действие по истечении десяти календарных дней после дня его первого официального опубликования).

81. Основные документы хранятся не менее двух лет по утверждению последней заявки на регистрацию препарата в Республике Казахстан или при наличии одной заявки на рассмотрении, или при планировании новых заявок, или не менее двух лет после официального прекращения клинической разработки исследуемого препарата. Данные документы имеют более длительный срок хранения, если предусмотрено нормативными требованиями и договором со спонсором. Спонсора осуществляет информирование исследователя или медицинской организации об истечении срока хранения документации.

82. Финансовые аспекты исследования отражаются в договоре между спонсором и исследователем или организацией.

83. По запросу монитора, аудитора, Комиссии по вопросам этики или уполномоченного органа исследователь или медицинская организация обеспечивает прямой доступ ко всем записям, относящимся к исследованию.

Параграф 10. Отчеты о ходе исследования

84. Исследователь представляет краткие письменные отчеты о ходе исследования ежегодно или чаще по запросу Комиссии по вопросам этики.

85. Исследователь незамедлительно представляет письменные отчеты спонсору, Комиссии по вопросам этики и, в соответствующих случаях, организации о любых изменениях, существенно влияющих на проведение исследования и (или) увеличивающих риск для субъектов.

Параграф 11. Представление информации по безопасности

86. Обо всех СНЯ немедленно сообщают спонсору, за исключением тех СНЯ, которые в протоколе или в другом документе определены как не требующие срочного сообщения. После первичного срочного сообщения в кратчайшие сроки представляют подробное письменное сообщение. Первичный и последующие отчеты идентифицируют субъектов исследования по присвоенным им уникальным кодам, а не по именам субъектов, персональным идентификационным номерам и (или) адресам. Исследователь также соблюдает требования приложения 1 к настоящему Стандарту " Порядок представления информации по безопасности в ходе клинического исследования", определяющие порядок представления сообщений о непредвиденных серьезных нежелательных реакциях уполномоченному органу и Комиссии по вопросам этики.

87. Обо всех нежелательных явлениях и (или) отклонениях лабораторных показателей от нормы, определенных протоколом как критические для оценки безопасности, сообщают спонсору в соответствии с требованиями к представлению сообщений о нежелательных явлениях и в сроки, определенные спонсором в протоколе .

88. При сообщениях о смерти исследователь предоставляет любую дополнительную информацию - протокол вскрытия и посмертный эпикриз - по запросу спонсора, уполномоченного органа, экспертной организации и Комиссии по вопросам этики.

Параграф 12. Преждевременное прекращение или приостановка исследования

89. Если по какой-либо причине исследование преждевременно прекращено или приостановлено, исследователь (медицинская организация) незамедлительно информирует субъектов исследования, обеспечивают им соответствующее лечение и наблюдение и информируют экспертную организацию.

90. Если исследователь преждевременно прекращает или приостанавливает исследование без предварительного согласия спонсора, исследователь сообщает об этом в медицинскую организацию, и исследователь или медицинская организация незамедлительно информирует об этом спонсора и Комиссию по вопросам этики и предоставляет спонсору и Комиссии по вопросам этики подробное письменное объяснение причины приостановки или прекращения исследования.

91. Если спонсор прекращает или приостанавливает исследование, исследователь незамедлительно сообщает об этом в медицинскую организацию, и исследователь или медицинская организация незамедлительно информируют об этом Комиссию по вопросам этики и предоставляет Комиссии по вопросам этики подробное письменное объяснение причины приостановки или прекращения исследования.

92. Если Комиссия по вопросам этики окончательно или временно отзывает одобрение (заключение) на проведение исследования, исследователь сообщает об этом в медицинскую организацию, и исследователь (медицинская организация) незамедлительно информирует об этом спонсора и предоставляет спонсору подробное письменное объяснение причины приостановки или прекращения исследования.

Параграф 13. Итоговый отчет исследователя

93. По завершении исследования исследователь сообщает об этом организации; исследователь (медицинская организация) предоставляет Комиссии по вопросам этики краткий отчет об итогах исследования, а также требуемые отчеты экспертной организации.

Глава 5. Спонсор

Параграф 1. Обеспечение качества и контроль качества

94. Спонсор внедряет и поддерживает системы обеспечения и контроля качества с письменными СОП, которые обеспечивают проведение исследования, сбор, регистрацию и представление данных в соответствии с протоколом, настоящим Стандартом.

95. Спонсор обеспечивает получение согласия всех вовлеченных сторон на предоставление прямого доступа во все участвующие в исследовании клинические базы, ко всем первичным данным (документам) и отчетам в целях их мониторинга и аудита спонсором, а также инспекции уполномоченным органом.

96. Контроль качества осуществляется на всех этапах работы с данными, чтобы обеспечить их достоверность и правильность обработки.

97. Договоры между спонсором и исследователем (медицинской организацией) или любой другой участвующей в исследовании стороной составляются в письменной форме, как часть протокола или в качестве самостоятельных документов.

Параграф 1-1. Управление качеством

Сноска. Глава 5 дополнена параграфом 1-1 в соответствии с приказом Министра здравоохранения РК от 18.11.2025 № 147 (вводится в действие по истечении десяти календарных дней после дня его первого официального опубликования).

97-1. Спонсор обеспечивает функционирование системы управления качеством на всех этапах клинического исследования.

Спонсор обеспечивают безопасность субъектов клинического исследования и достоверность его результатов.

Управление качеством включает в себя разработку эффективных протоколов клинических исследований, а также инструментов и процедур по сбору и обработке данных и информации, существенной для принятия решений.

Методы, применяемые для обеспечения и контроля качества клинического исследования, должны быть пропорциональны связанному с исследованием риску и важности собираемой информации.

Спонсор следит за тем, чтобы все аспекты исследования были выполнимы с операционной точки зрения, и должен избегать чрезмерной сложности, излишних процедур и сбора избыточных данных.

Протокол, индивидуальные регистрационные карты и другие операционные документы должны быть ясными, лаконичными и внутренне непротиворечивыми.

Система управления качеством должна опираться на оценку рисков.

97-2. Во время разработки протокола спонсор выявляет те процессы и данные, которые являются критичными с точки зрения безопасности субъектов исследования и достоверности его результатов.

97-3. Спонсор выявляет риски для критичных процессов и данных клинического исследования. Риски рассматриваются на системном (например, стандартные операционные процедуры, компьютеризованные системы, персонал) и на уровне клинического исследования (например, дизайн исследования, сбор данных, процесс получения информированного согласия).

97-4. Спонсор оценивает выявленные риски по отношению к инструментам их контроля, принимая во внимание:

1) вероятность возникновения ошибки;

2) в какой мере такие ошибки могут быть выявлены;

3) влияние таких ошибок на безопасность субъектов исследования и достоверность его результатов.

97-5. Спонсор решает, какие риски минимизировать и/или какие риски можно принять. Подход, применяемый для минимизации рисков до приемлемого уровня, пропорционален значимости риска. Меры по минимизации рисков интегрированы в протокол на уровне дизайна исследования или его проведения, в планы мониторинга, соглашения между сторонами, определяющие распределение обязанностей, системные механизмы, обеспечивающие соблюдение стандартных операционных процедур, а также в тренинг по процедурам и процессам.

Для выявления системных проблем, которые могут повлиять на безопасность субъектов исследования и достоверность его результатов, заранее определяются предельные параметры качества, принимая во внимание медицинские и статистические характеристики переменных, а также статистический дизайн исследования. Выявление отклонений от предельных параметров качества должно влечь за собой решение о принятии необходимых мер.

97-6. Спонсор документирует меры по управлению качеством. Спонсор доводит меры по управлению качеством до сведения тех, кто вовлечен в соответствующие процессы или затронут ими, чтобы облегчить оценку рисков и постоянное улучшение в ходе проведения клинического исследования.

97-7. Спонсор периодически оценивает меры по контролю рисков, чтобы убедиться, что меры по управлению качеством сохраняют свою эффективность и актуальны, принимая во внимание приобретенные знания и опыт.

97-8. Спонсор описывает применяемый в клиническом исследовании подход к управлению качеством и резюмировать значимые отклонения от заранее определенных предельных параметров качества, а также меры, направленные на их исправление, в отчете о клиническом исследовании (ICH E3, Section 9.6 Data Quality Assurance).

Параграф 2. Контрактная исследовательская организация

98. При полной или частичной передаче спонсором обязанностей и функций, связанных с проведением исследования, контрактной исследовательской организации,

спонсор обеспечивает выполнение контрактной исследовательской организацией мер по обеспечению и контролю качества клинического исследования.

99. Передача контрактной исследовательской организации, связанных с исследованием обязанностей и функций документально оформляется.

Спонсор контролирует выполняемые от его имени функции и обязанности, связанные с проведением клинического исследования, включая связанные с проведением клинического исследования функции и обязанности, которые переданы привлеченной спонсором контрактно-исследовательской организацией третьим сторонам в порядке субподряда.

Сноска. Пункт 99 – в редакции приказа Министра здравоохранения РК от 18.11.2025 № 147 (вводится в действие по истечении десяти календарных дней после дня его первого официального опубликования).

100. Все связанные с исследованием обязанности и функции, не переданные контрактной исследовательской организации, остаются в компетенции спонсора.

101. Все требования к спонсору применимы к контрактной исследовательской организации в той мере, в которой контрактная исследовательская организация принимает на себя обязанности и функции спонсора по проведению исследования.

Параграф 3. Медицинская экспертиза

102. Спонсор назначает обладающий соответствующей медицинской квалификацией персонал, который доступен для решения связанных с исследованием вопросов медицинского характера. При необходимости для этой цели привлекаются внешние консультанты.

Параграф 4. Дизайн исследования

103. На всех этапах исследования - от разработки протокола, ИРК и плана статистического анализа до подготовки промежуточного и финального отчетов - спонсор привлекает квалифицированных специалистов, в том числе биостатистиков, клинических фармакологов, врачей.

Параграф 5. Менеджмент исследования, работа с данными и ведение документации

104. Спонсор привлекает обладающих соответствующей квалификацией лиц для общего руководства исследованием, работы с данными, верификации данных, проведения статистического анализа и подготовки отчетов об исследовании.

105. Спонсор принимает решение об образовании независимой группы по мониторингу данных для рассмотрения хода клинического исследования, включая рассмотрение данных по безопасности и основных параметров эффективности, а также для выработки рекомендаций спонсору о целесообразности продолжения, прекращения

исследования или внесения в него изменений. Независимая группа по мониторингу данных имеет письменные операционные процедуры и ведет письменные записи своих заседаний.

106. При использовании электронных систем для работы с данными исследования и (или) электронных систем удаленного доступа к данным спонсор:

1) обеспечивает и документально оформляет соответствие систем электронной обработки данных установленным спонсором требованиям к полноте, точности и надежности данных, а также стабильность достижения требуемого результата (то есть валидацию);

Спонсор должен основывать валидацию таких систем на оценке рисков, которая учитывает назначение системы и ее потенциальное влияние на безопасность субъектов исследования и достоверность его результатов.

2) имеет Стандартные операции процедуры по использованию этих систем.

Стандартные операционные процедуры спонсора должны охватывать настройку, установку и использование системы. Стандартные операционные процедуры должны описывать валидацию и функциональное тестирование системы, сбор данных и обращение с ними, поддержание системы, меры безопасности, управление изменениями, резервное копирование и восстановление данных, планирование действий в случае чрезвычайных обстоятельств, а также вывод системы из эксплуатации. Обязанности спонсора, исследователя и других сторон в отношении использования компьютеризированных систем должны быть ясно определены, а пользователи должны пройти тренинг по их использованию.

3) обеспечивает работу систем таким образом, чтобы сохранялся документальный след: при изменении данных вносимые изменения документируются, а ранее введенные данные не удаляются;

4) обеспечивает систему защиты, предотвращающую несанкционированный доступ к данным;

5) имеет список лиц, наделенных правом вносить изменения в данные;

6) обеспечивает адекватное резервное копирование данных;

7) сохраняет маскировку в исследованиях, проводимых слепым методом при вводе и обработке данных;

8) обеспечить целостность данных, включая данные, описывающие контекст, содержание и структуру. Это особенно важно при проведении изменений в компьютеризированных системах, таких как обновление программного обеспечения или миграция данных.

Сноска. Пункт 106 с изменением, внесенным приказом Министра здравоохранения РК от 18.11.2025 № 147 (вводится в действие по истечении десяти календарных дней после дня его первого официального опубликования).

107. Если в процессе обработки данные трансформируются, всегда обеспечивается возможность сравнения исходных данных с обработанными.

108. Спонсор использует уникальный идентификационный код субъекта, позволяющий идентифицировать все данные по каждому субъекту.

109. Спонсор или другие владельцы данных обеспечивают хранение всех относящихся к спонсору основных документов по исследованию.

110. Спонсор хранит все относящиеся к нему основные документы по исследованию в соответствии с нормативными требованиями Республики Казахстан и тех стран, в которых препарат зарегистрирован и (или) в которые спонсор собирается подавать заявление на регистрацию.

111. Если спонсор прекращает клиническую разработку исследуемого препарата по одному или всем показаниям, путям введения, лекарственным формам, относящиеся к спонсору основные документы по исследованию подлежат хранению не менее двух лет с момента официального прекращения разработки.

112. Если спонсор прекращает клиническую разработку исследуемого препарата, он сообщает об этом участвующим в исследовании исследователям (медицинским организациям) и экспертной организации.

113. Любая передача прав собственности на данные доводится до сведения экспертной организации.

114. Основные документы, относящиеся к спонсору, хранятся не менее двух лет после утверждения последней заявки на регистрацию препарата в Республике Казахстан и (или) другой стране, и до тех пор, пока есть ожидающие решения или рассматриваемые заявки на регистрацию, или по истечении двухлетнего периода после официального прекращения клинической разработки исследуемого препарата. Данные документы хранятся более длительный срок по запросу спонсора.

115. Спонсор в письменной форме информирует исследователей (медицинские организации) о необходимости хранения связанных с исследованием записей, а также письменно извещает их о прекращении их хранения.

Параграф 6. Выбор исследователя

116. Спонсор обеспечивает выбор исследователей (медицинских организаций). Каждому исследователю следует иметь квалификацию, опыт и ресурсы, необходимые для проведения исследования, для которого он выбран. Если в многоцентровых исследованиях возникает необходимость в организации координационной группы и (или) выборе координаторов из числа исследователей, то это обеспечивается спонсором.

117. До подписания договора с исследователем (медицинской организацией) на проведение исследования спонсор предоставляет исследователю (медицинской

организации) протокол и БИ в текущей редакции и дает исследователю (медицинской организации) достаточное время для ознакомления с протоколом и предоставленной информацией.

118. Спонсор получает согласие исследователя (медицинской организации):

1) проводить исследование в соответствии с настоящим Стандартом, а также с протоколом, согласованным со спонсором и разрешенным (одобренным) Комиссией по вопросам этики;

2) соблюдать процедуры регистрации (представления данных);

3) на проведение мониторинга, аудита и инспекций;

4) хранить основные документы, связанные с исследованием, пока спонсор не сообщит исследователю (медицинской организации), что эти документы больше не требуются.

Спонсор и исследователь (медицинская организация) подписывают протокол и договор, подтверждающий это согласие.

Параграф 7. Распределение функций

119. До начала исследования спонсор определяет, устанавливает и распределяет все связанные с исследованием обязанности и функции.

Параграф 8. Компенсации субъектам и исследователям

120. Спонсор обеспечивает страхование или гарантирует юридическую и финансовую поддержку исследователя или медицинской организации в случае предъявления им претензий, связанных с исследованием, за исключением тех претензий, которые возникли в результате умысла или неосторожности со стороны исследователя или членов исследовательского коллектива.

121. В случае причинения вреда здоровью субъектов исследования в результате их участия в исследовании, спонсор возмещает расходы на их лечение.

122. Если субъекты исследования получают компенсацию, обеспечивается соответствие порядка и способа компенсации.

Параграф 9. Финансирование

123. Финансовые аспекты исследования документально оформляются в виде договора между спонсором и исследователем (медицинской организацией).

124. Уведомление уполномоченного органа, экспертной организации или подача заявки в уполномоченный орган, экспертную организацию.

До начала клинического исследования спонсор (или спонсор совместно с исследователем) подает заявку в экспертную организацию, уполномоченный орган для ее рассмотрения и (или) получения разрешения проводить исследование, в

соответствии с действующим законодательством Республики Казахстан. Все уведомления или заявки следует датировать и обеспечить наличие достаточной информации для идентификации протокола.

Спонсор информирует экспертную организацию о начале клинических исследований в порядке, установленном действующим законодательством Республики Казахстан.

Параграф 10. Подтверждение рассмотрения Комиссией по вопросам этики

125. Спонсор получает от исследователя (медицинской организации):

1) наименование и адрес Комиссии по вопросам этики исследователя (медицинской организации);

2) подтверждение от Комиссии по вопросам этики того, что он организован и действует согласно настоящему Стандарту и законодательству Республики Казахстан;

3) документально оформленное одобрение (заключение) Комиссии по вопросам этики и, по требованию спонсора, копию текущей версии протокола, письменной формы информированного согласия и любых других предоставляемых субъектам письменных материалов, а также описание действий по привлечению субъектов к участию в исследовании, документов, относящихся к предусмотренным для субъектов выплатам и компенсациям, и любых иных документов, которые могли быть затребованы Комиссией по вопросам этики.

126. Если Комиссия по вопросам этики обусловливает выдачу своего заключения внесением изменений в какие-либо аспекты исследования, спонсор получает от исследователя (медицинской организации) копии всех измененных документов и дату полученного заключения Комиссии по вопросам этики.

127. Спонсор получает от исследователя (медицинской организации) документацию и даты любых повторных заключений Комиссии по вопросам этики, а также решений об отзыве или приостановке ранее выданного заключения.

Параграф 11. Информация об исследуемых препаратах.

128. При планировании исследований спонсор располагает достаточным объемом полученных в доклинических и (или) клинических исследованиях данных по безопасности и эффективности, оправдывающих применение на человеке, при соответствующих путях введения и дозах, при соответствующей длительности и в исследуемой популяции.

129. Спонсор обеспечивает обновление БИ по мере получения новой существенной информации.

Параграф 12. Производство, упаковка, маркировка и кодирование исследуемых препаратов

130. Спонсор обеспечивает, чтобы исследуемые препараты имели характеристики, соответствующие стадии разработки данных препаратов, были произведены в соответствии с применимыми требованиями надлежащей производственной практики и , в соответствующих случаях, закодированы и маркированы таким образом, чтобы обеспечить защиту маскировки.

131. Спонсор определяет для исследуемых препаратов температуру хранения, условия хранения, срок хранения, растворители и процедуры для разведения и восстановления, а также, если таковые предусмотрены, устройства для введения препарата. Спонсор информирует об этих требованиях вовлеченные стороны - мониторов, исследователей, провизоров, лиц, уполномоченных за хранение.

132. Исследуемые препараты упаковываются таким образом, чтобы предотвратить их загрязнение и обеспечить их сохранность (пригодность) при транспортировке и хранении.

133. Для исследований, в которых используется слепой метод, система кодирования исследуемого препарата включает в себя механизм, позволяющий, в экстренных случаях, быстро идентифицировать препарат, но, в то же время, не допускающий возможности незаметно раскрыть код.

134. Если лекарственная форма исследуемого препарата или препарата сравнения на клиническом этапе изучения была существенно изменена, то до использования новой лекарственной формы в клинических исследованиях следует получить результаты любых дополнительных исследований данной лекарственной формы препарата, необходимые для оценки того, способны ли данные изменения существенно повлиять на фармакокинетический профиль препарата.

Параграф 13. Поставка исследуемых препаратов и правила обращения с ними

135. Спонсор обеспечивает поставку исследователю (медицинской организации) исследуемого препарата.

136. Спонсор не поставляет исследуемый препарат исследователю (медицинской организации) до тех пор, пока не получит заключение Комиссии по вопросам этики и разрешение уполномоченного органа.

137. Письменные процедуры спонсора включают в себя инструкции для исследователя (медицинской организации) по правилам хранения исследуемого препарата и обращения с ним, а также по ведению соответствующей документации. Процедуры описывают безопасное получение исследуемого препарата, обращение с ним, его хранение и выдачу, изъятие неиспользованного исследуемого препарата у субъектов исследования и возврат его спонсору (либо иное распоряжение неиспользованным препаратом, если это санкционировано спонсором).

138. Спонсор:

1) обеспечивает своевременную поставку исследуемых препаратов исследователям;

2) документирует поставки, получение, выдачу, возврат и уничтожение исследуемых препаратов;

3) имеет систему возврата исследуемого препарата и документирования подобного изъятия - отзыв бракованного препарата, возврат препарата после окончания исследования или по истечении его срока годности;

4) имеет систему уничтожения неиспользованных исследуемых препаратов и документирования подобного уничтожения;

5) принимает меры по обеспечению стабильности исследуемых препаратов на протяжении всего периода использования;

6) имеет достаточное количество используемого в исследованиях исследуемого препарата, чтобы подтвердить его соответствие спецификациям, а также ведет учет анализов и характеристик образцов препарата из партии. В зависимости от стабильности образцы сохраняются либо до окончания анализа данных по исследованию, либо в течение срока, определенного спонсором или инструкцией по медицинскому применению, исходя из того, какой период является более длительным.

Параграф 14. Доступ к документации по исследованию

139. Спонсор предусматривает в протоколе или ином письменном соглашении обязанность исследователя (медицинской организации), обеспечивающую прямой доступ к первичным данным или документации, для целей мониторинга, аудита, экспертизы Комиссии по вопросам этики, а также инспекции со стороны уполномоченного органа.

140. Спонсор убеждается в том, что каждый субъект дал письменное согласие на прямой доступ к его оригинальным медицинским записям для целей мониторинга, аудита, экспертизы Комиссии по вопросам этики, а также инспекции со стороны уполномоченного органа.

Параграф 15. Информация по безопасности

141. Спонсор обеспечивает постоянную оценку безопасности исследуемых препаратов.

142. Спонсор незамедлительно уведомляет занятых в исследовании исследователей (медицинские организации), а также уполномоченный орган о полученных данных, которые способны неблагоприятно отразиться на безопасности субъектов, повлиять на проведение исследования либо изменить заключение Комиссии по вопросам этики на продолжение исследования.

Параграф 16. Сообщения о нежелательных реакциях

143. Спонсор в кратчайшие сроки сообщает участвующим в исследовании исследователям (медицинским организациям), Комиссии по вопросам этики, а также экспертной организации обо всех нежелательных реакциях, которые одновременно являются серьезными и непредвиденными.

144. Срочные сообщения осуществляются в соответствии с нормативными требованиями и приложением 1 к настоящему Стандарту "Порядок представления информации по безопасности в ходе клинического исследования".

145. Спонсор представляет на рассмотрение экспертной организации все новые данные и периодические отчеты по безопасности исследуемого препарата в соответствии нормативными требованиями и приложением 1 к настоящему Стандарту "Порядок представления информации по безопасности в ходе клинического исследования".

Параграф 17. Мониторинг

146. Целью мониторинга исследования является проверка обеспечения:

1) защиты прав и благополучия субъектов;

2) точности, полноты и соответствия первичной документации представленных данных;

3) проведения исследования в соответствии с утвержденной текущей версией протокола или поправок, настоящим Стандартом.

147. Выбор мониторов и их квалификация:

1) мониторы назначаются спонсором;

2) мониторы имеют соответствующую подготовку, а также обладают научными и (или) клиническими знаниями, необходимыми для проведения надлежащего мониторинга исследования. Квалификация мониторов подтверждается документально;

3) мониторы детально знакомятся со свойствами исследуемых препаратов, протоколом исследования, письменной формой информированного согласия и другими , предоставляемыми субъектам исследования письменными материалами, стандартными операционными процедурами спонсора, настоящим Стандартом.

148. Спонсор обеспечивает надлежащий мониторинг исследований. Спонсор определяет необходимый объем и содержание мониторинга, исходя из целей, задач, методологии, сложности, маскировки, объема и оцениваемых параметров исследования . С целью мониторинга осуществляется посещение клинических баз до, вовремя и после окончания исследования. Однако в исключительных случаях спонсор решает, что возможен мониторинг без визитов в клинические базы в сочетании с такими мероприятиями, как тренинг, проведение совещаний исследователей, предоставление им подробного письменного руководства для обеспечения гарантий надлежащего

проведения исследования в соответствии с настоящим Стандартом. Статистически определяемые контрольные выборки служат приемлемым методом для отбора проверяемых данных.

Спонсор разрабатывает системный, учитывающий приоритеты и риски подход к мониторингу клинического исследования. Гибкость в отношении объема и содержания мониторинга, описанная в данном разделе, направлена на то, чтобы сделать возможными различные подходы, которые улучшают эффективность и продуктивность мониторинга. Спонсор выбирает мониторинг с выездом в центры, комбинацию выездного и централизованного 36 мониторинга или, если это оправдано, только централизованный мониторинг. Спонсор должен задокументировать основания для выбора стратегии мониторинга (например, в плане мониторинга).

Выездной мониторинг выполняется в центрах, в которых проводится клиническое исследование. Централизованный мониторинг представляет собой дистанционную оценку собираемых данных, своевременно выполняемую квалифицированными и получившими необходимый тренинг лицами (например, менеджерами по управлению данными, биостатистиками).

Централизованный мониторинг позволяет дополнить или сократить объем и/или частоту выездного мониторинга и провести различие между надежными и потенциально ненадежными данными.

Оценка собираемых в ходе дистанционного мониторинга данных, которая может включать в себя статистический анализ, может быть использована, чтобы:

1) выявить отсутствующие или несогласующиеся данные, выбросы данных (data outliers), непредвиденное отсутствие вариабельности и отклонения от протокола;

2) проверить тренды данных, такие как разброс, согласованность и вариабельность данных в центрах и между центрами;

3) обнаружить систематические и значимые ошибки в сборе данных и их представлении в центрах и между центрами; или потенциальное манипулирование данными или проблемы с целостностью данных;

4) анализировать характеристики центров и показатели производительности;

5) выбрать центры и/или процессы для прицельного выездного мониторинга.

Сноска. Пункт 148 – в редакции приказа Министра здравоохранения РК от 18.11.2025 № 147 (вводится в действие по истечении десяти календарных дней после дня его первого официального опубликования).

149. Монитор, в соответствии с требованиями спонсора, обеспечивает надлежащее проведение и документальное оформление результатов исследования. С этой целью монитор, с учетом конкретного исследования и клинической базы, выполняет нижеперечисленные действия:

1) выступает в качестве основного связующего звена между спонсором и исследователем;

2) убеждается в том, что исследователь обладает должной квалификацией и возможностями для проведения исследования и, что они остаются таковыми во время всего исследования, а также что помещения, отведенные для проведения исследования, включая лаборатории и оборудование, персонал соответствуют требованиям к проведению работ безопасным и должным образом на протяжении всего периода исследования;

3) в отношении исследуемых препаратов монитор проверяет следующее:

приемлемость сроков и условий хранения, достаточность количества препарата до конца исследования;

исследуемые препараты получают только те субъекты, которым он назначен, и в дозах, установленных протоколом;

предоставление субъектам исследования необходимых инструкций по правильному применению исследуемых препаратов, обращению с ними, их хранению и возврату;

получение, применение и возврат исследуемых препаратов на клинической базе контролируется и оформляется документально в соответствии с процедурами медицинской организации и (или) спонсора;

уничтожение неиспользованных исследуемых препаратов на клинической базе осуществляют по согласованию со спонсором;

4) проверяет соблюдение исследователем утвержденного протокола с внесенными изменениями, если таковые имеются;

5) проверяет, чтобы письменное информированное согласие каждого субъекта исследования было получено до начала участия в исследовании;

6) обеспечивает наличие у исследователя текущей редакции БИ, документов и материалов, необходимых для проведения исследования надлежащим образом;

7) обеспечивает достаточную информированность об исследовании исследователя и его сотрудников, занятых в исследовании;

8) проверяет, что исследователь и его сотрудники, занятые в исследовании, выполняют связанные с исследованием обязанности в соответствии с протоколом и всеми другими письменными соглашениями между спонсором и исследователем (медицинской организацией) и не передают выполнение своих функций неуполномоченным лицам;

9) проверяет соблюдение исследователем критериев отбора при включении субъектов исследования;

10) сообщает спонсору о скорости набора субъектов в исследование;

11) проверяет правильность, полноту и своевременность регистрации данных в первичных и других, относящихся к исследованию документах, а также порядок их ведения;

12) проверяет предоставление исследователем требуемых отчетов, уведомлений, запросов и подобных документов, на предмет их правильности, полноты, своевременности, разборчивости, датирования и определения исследования;

13) проверяет правильность и полноту данных в ИРК, первичных документах и других относящихся к исследованию записях путем сопоставления их между собой. В особенности, монитор проверяет следующее:

правильность внесения требуемых протоколом данных в ИРК и их соответствие данным в первичной документации;

любые изменения дозы и (или) терапии документально оформляются для каждого субъекта исследования;

нежелательные явления, сопутствующее лечение и интеркуррентные заболевания регистрируются в ИРК в соответствии с протоколом;

пропущенные субъектом визиты, не проведенные анализы и не выполненные обследования, ясно отражены в ИРК как таковые;

случаи исключения и выбывания субъектов из исследования зарегистрированы и объяснены в ИРК;

14) сообщает исследователю о любых допущенных в ИРК ошибках, пропусках и неразборчивых записях. Монитор следит за тем, чтобы соответствующие исправления, добавления или вычеркивания были сделаны, датированы, объяснены и подписаны самим исследователем либо членом исследовательского коллектива, уполномоченным на подписание изменений в ИРК за исследователя. Данные полномочия закрепляются документально;

15) проверяет соблюдение сроков сообщения о нежелательных явлениях, определенных настоящим Стандартом, протоколом, Комиссией по вопросам этики, спонсором;

16) проверяет ведение исследователем основных документов;

17) сообщает исследователю об отклонениях от протокола, стандартных операционных процедур, настоящего Стандарта, а также предпринимает необходимые действия с целью предотвратить повторение подобных отклонений.

150. Монитор соблюдает письменные стандартные операционные процедуры спонсора, а также процедуры, специально определенные спонсором для мониторинга конкретного исследования.

151. Отчет монитора:

1) после каждого визита клинической базы или связанного с исследованием контакта, монитор представляет спонсору письменный отчет;

2) отчеты включают дату, наименование клинической базы, имя монитора, имя исследователя или иного лица, с которым состоялся контакт;

3) отчеты содержат краткое описание объектов проверки, сообщение монитора о значимых данных или фактах, отклонениях и недостатках, выводы, описание действий,

предпринятых либо планируемых и (или) рекомендуемых для обеспечения соблюдения требований протокола и настоящего Стандарта;

4) проверка спонсором отчета монитора и последующие действия по нему документально оформляются уполномоченным представителем спонсора;

5) отчеты о выездном и централизованном мониторинге должны своевременно предоставляться спонсору (вкл. соответствующий менеджмент и персонал, отвечающий за исследование и контроль за центром) для проверки и принятия необходимых мер. Результаты мониторинга должны достаточно подробно документироваться с целью обеспечения возможности оценки соблюдения плана мониторинга. Отчетность о централизованном мониторинге должна носить регулярный характер и может быть независима от визитов в центры.

Сноска. Пункт 151 с изменением, внесенным приказом Министра здравоохранения РК от 18.11.2025 № 147 (вводится в действие по истечении десяти календарных дней после дня его первого официального опубликования).

151-1. Спонсор должен разработать план мониторинга, который должен соответствовать конкретным рискам для безопасности субъектов исследования и целостности его данных. План должен описывать стратегию мониторинга, распределение между всеми сторонам обязанностей по мониторингу, применяемые методы мониторинга и обоснование их применения. План должен также уделять особое внимание мониторингу критических данных и процессов. Особое внимание следует уделить тем аспектам, которые не являются рутинной клинической практикой и требуют дополнительного тренинга. План мониторинга должен содержать ссылки на применимые процедуры и политики.

Сноска. Параграф 17 дополнен пунктом 151-1 в соответствии с приказом Министра здравоохранения РК от 18.11.2025 № 147 (вводится в действие по истечении десяти календарных дней после дня его первого официального опубликования).

Параграф 18. Аудит

152. Целью спонсорского аудита, проводимого отдельно и независимо от установленных функций по мониторингу и контролю качества, является оценка соответствия проводимого исследования протоколу, стандартным операционным процедурам, настоящему Стандарту.

153. Выбор и квалификация аудиторов:

1) для проведения аудита спонсор назначает лиц, независимых от клинических исследований.

2) спонсор удостоверяется в том, что аудиторы обладают достаточной квалификацией, подготовкой и опытом, для проведения аудита надлежащим образом. Квалификация аудитора подтверждается документально.

154. Процедуры аудита:

1) спонсор проверяет, что аудит клинических исследований или программ проводится в соответствии с письменными процедурами спонсора, определяющими объект аудита, методы проведения аудита, частоту аудитов, а также форму и содержание отчетов об аудите;

2) разработанный спонсором план аудита и процедуры аудита исследования определяются значимостью данного исследования для подачи заявок в уполномоченный орган, количеством субъектов, участвующих в исследовании, типом и сложностью исследования, степенью риска для субъектов исследования, а также принимаются во внимание любые выявленные проблемы;

3) замечания и выводы аудита оформляются документально;

4) если имеются свидетельства серьезного несоответствия настоящему Стандарту, или в случае судебных разбирательств, спонсор по требованию уполномоченного органа представляет свидетельство о проведенном аудите.

Параграф 19. Несоблюдение применимых требований

155. Несоблюдение протокола, стандартных операционных процедур, настоящего Стандарта исследователем или медицинской организацией, или сотрудником спонсора ведет к безотлагательным действиям спонсора, направленным на обеспечение их соблюдения.

При обнаружении нарушений, которые значительно влияют или потенциально могут значительно повлиять на безопасность субъектов исследования или достоверность его результатов, спонсор должен провести анализ причин и принять соответствующие корректирующие и превентивные меры.

Сноска. Пункт 155 – в редакции приказа Министра здравоохранения РК от 18.11.2025 № 147 (вводится в действие по истечении десяти календарных дней после дня его первого официального опубликования).

156. При обнаружении в ходе мониторинга или аудита серьезных и (или) повторяющихся случаев несоблюдения применимых требований со стороны исследователя или медицинской организации спонсор прекращает участие исследователя или медицинской организации в исследовании. Если участие исследователя или медицинской организации прекращено в результате серьезных и (или) повторяющихся случаев несоблюдения применимых требований, спонсор безотлагательно уведомляет об этом экспертную организацию.

157. Если исследование досрочно прекращено или приостановлено, спонсор незамедлительно сообщает исследователям или медицинской организации и уполномоченному органу о прекращении или приостановке, а также указывает причины прекращения или приостановки. Комиссия по вопросам этики также немедленно информируется спонсором или исследователем, или медицинской организацией, в том числе и о причинах прекращения или приостановки исследования.

158. Независимо от того, завершено исследование по протоколу или прекращено досрочно, спонсор обеспечивает составление и представление в экспертную организацию отчетов о клиническом исследовании - полных: в соответствии с приложением 2 "Структура и содержание отчета о клиническом исследовании" к настоящему Стандарту или сокращенных: в соответствии с руководством Международной конференции по гармонизации (ICH) "Структура и содержание отчетов о клиническом исследовании".

159. При многоцентровых исследованиях спонсор обеспечивает следующее:

1) исследователи проводят исследование в строгом соответствии с протоколом, согласованным со спонсором и, с уполномоченным органом и разрешенным (одобренным) Комиссией по вопросам этики.

2) ИРК разрабатываются для сбора требуемых данных из центров, участвующих в многоцентровом исследовании. Исследователям, которые собирают дополнительные данные, предоставляются дополнительные ИРК, разработанные для сбора дополнительных данных.

3) обязанности исследователей-координаторов и других исследователей, а также медицинских организаций документально закреплены до начала исследования.

4) всем исследователям предоставляются инструкции по соблюдению протокола, единых стандартов оценки клинических и лабораторных данных, а также по заполнению ИРК.

5) обеспечивается связь между исследователями.

Глава 6. Протокол клинического исследования и поправки к протоколу

Параграф 1. Структура протокола исследования

160. Содержание протокола исследования имеет указанную ниже структуру. Информация, имеющая отношение только к одному исследовательскому центру (медицинской организации), представляется на отдельных страницах протокола или содержится в отдельном соглашении, а часть приведенной ниже информации содержится в других документах, ссылки на которые имеются в протоколе (в БИ).

161. Общая информация:

1) название протокола, идентификационный номер протокола и дата издания. Любая поправка имеет номер поправки и дату;

2) наименование или фамилия, имя, отчество и адрес спонсора и монитора;

3) фамилия, имя, отчество, должность лиц, уполномоченных от имени спонсора подписывать протокол и поправки к протоколу;

4) фамилия, имя, отчество, должность, адрес и номер телефона, уполномоченного спонсором медицинского эксперта по данному исследованию;

5) фамилия, имя, отчество, должность исследователей, отвечающих за проведение исследования, а также адреса и номера телефонов клинических баз;

6) фамилия, имя, отчество, должность, адрес и номер телефона квалифицированного врача, отвечающего за принятие всех решений медицинского характера на определенной клинической базе, если данное лицо не является исследователем;

7) наименования и адреса клинических лабораторий и других медицинских и (или) технических служб и (или) организаций, вовлеченных в исследование.

162. Обоснование исследования:

1) название и описание исследуемых препаратов;

2) сводное изложение потенциально имеющих клиническую значимость результатов доклинических исследований, а также результатов клинических исследований, значимых для данного исследования;

3) краткое описание известных и потенциальных рисков и пользы для субъектов исследования, если таковые имеются;

4) описание и обоснование способа введения, дозировки, режима дозирования и курса лечения;

5) заявление о том, что данное клиническое исследование будет проводиться в соответствии с протоколом, настоящим Стандартом и нормативными требованиями;

6) описание исследуемой популяции;

7) ссылки на литературные источники и данные, существенные для исследования и представляющие собой обоснование данного исследования.

163. Цели и задачи исследования: детальное описание целей и задач исследования.

164. Научная обоснованность исследования и достоверность полученных в исследовании данных существенно зависят от дизайна исследования. Описание дизайна исследования включает в себя:

1) указание основных и дополнительных (при наличии) исследуемых параметров, которые оцениваются в ходе исследования;

2) описание типа (дизайна) проводимого исследования (двойное слепое, плацебо-контролируемое, параллельное) и схематическое изображение дизайна исследования, процедур и этапов исследования;

3) описание мер, направленных на минимизацию (исключение) субъективности, в том числе рандомизации и слепого метода (маскировки);

4) описание используемого в исследовании лечения, дозировки и схемы применения исследуемых препаратов. Также включает в себя описание лекарственной формы, упаковки и маркировки исследуемых препаратов;

5) ожидаемая продолжительность участия субъектов в исследовании, описание последовательности и продолжительности всех периодов исследования, включая период последующего наблюдения, если таковой предусмотрен;

6) описание "правил остановки" или "критериев исключения" для отдельных субъектов, частей исследования или исследования в целом;

7) процедуры учета исследуемых препаратов, включая, при наличии, плацебо и препараты сравнения;

8) хранение рандомизационных кодов лечения и процедуры их раскрытия;

9) перечень данных, регистрируемых непосредственно в ИРК и рассматриваемых в качестве первичных данных.

165. Отбор и исключение субъектов.

166. Критерии включения субъектов.

167. Критерии исключения субъектов.

168. Критерии прекращения участия субъектов в исследовании - прекращение применения исследуемого препарата (исследуемого лечения), а также процедуры, определяющие:

1) когда и как исключать субъектов из исследования (лечения исследуемым препаратом);

2) Сбор данных по типу и срокам для пациентов, прекративших участие в исследовании;

3) процедура замены субъектов;

4) последующее наблюдение за субъектами, исключенными из лечения исследуемым препаратом (исследуемым лечением).

Параграф 2. Лечение субъектов

169. Осуществляемое лечение, включая названия всех препаратов, их дозировки, частота приема, пути или способы введения, а также продолжительность лечения, включая периоды последующего наблюдения для каждой группы субъектов (по группам лечения исследуемым препаратом или группам исследуемого лечения, или группам исследования).

170. Лекарственные препараты (виды терапии), применение которых разрешено (включая неотложную терапию) или не разрешено до и (или) во время исследования.

171. Методы контроля за соблюдением процедур субъектами.

Параграф 3. Оценка эффективности

172. Перечень параметров эффективности.

173. Методы и сроки оценки, регистрации и анализа параметров эффективности.

Параграф 4. Оценка безопасности

174. Перечень параметров безопасности.

175. Методы и сроки оценки, регистрации и анализа параметров безопасности.

176. Процедуры заключительных отчетов, регистрации и сообщений о нежелательных явлениях и интеркуррентных заболеваниях.

177. Метод и продолжительность наблюдения за субъектами после возникновения нежелательных явлений.

Параграф 5. Статистические аспекты клинического исследования

178. Описания статистических методов, которые предполагается использовать, включая сроки каждого планируемого промежуточного анализа.

179. Планируемое количество субъектов. В случае многоцентровых исследований определяется планируемое количество субъектов в каждом центре. Обоснование размера выборки, включая пояснения или вычисления для обоснования статистической мощности исследования и клинической обоснованности исследования.

180. Применяемый уровень значимости.

181. Критерии прекращения исследования.

182. Процедуры учета отсутствующих, не подлежащих анализу и фальсифицированных данных.

183. Процедуры сообщения о любых отклонениях от первоначального статистического плана (все отклонения от первоначального статистического плана описываются и обосновываются в протоколе и (или) заключительном отчете об исследовании).

184. Принцип отбора субъектов для анализа.

185. Прямой доступ к первичным данным (документации). Спонсор предусматривает в протоколе или ином письменном соглашении, что исследователь (организация) не препятствует прямому доступу к первичным данным (документации) для проведения, связанных с исследованием, мониторинга, аудита, этической экспертизы, а также инспекции со стороны уполномоченного органа.

186. Контроль качества и обеспечение качества.

187. Описание этических аспектов исследования.

188. Работа с данными и ведение записей.

189. Финансирование и страхование, если они не описаны в отдельном договоре.

190. Публикации результатов клинического исследования. Политика в отношении публикаций, если она не описана в отдельном договоре.

191. Приложения.

Глава 7. Брошюра исследователя

Параграф 1. Общие положения

192. БИ представляет собой сводное изложение клинических и доклинических данных по исследуемому препарату, которые имеют значение для его изучения с

участием человека в качестве субъекта исследования. Назначением БИ является предоставление исследователям и другим лицам, вовлеченным в проведение исследования, информации, помогающей пониманию и соблюдению многих существенных положений протокола, таких как доза, частота или периодичность доз, способы введения, а также процедуры мониторинга безопасности. БИ также обеспечивает понимание, способствующее клиническому ведению субъектов исследования в течение курса клинического исследования.

Информация представляется в краткой, простой, объективной, взвешенной и лишенной рекламного характера форме, позволяющей клиницисту или потенциальному исследователю понять ее и сформулировать свою собственную объективную оценку целесообразности предлагаемого исследования, исходя из соотношения риска и пользы. По этой причине в составлении БИ принимает участие медицинский эксперт, однако содержание БИ одобряется специалистами тех областей, где были получены описываемые данные.

Настоящий Стандарт определяет минимальный объем информации, которая включается в БИ, и дает рекомендации по структуре изложения данной информации. Предполагается, что характер и объем доступной информации изменяется в зависимости от стадии разработки исследуемого препарата. Если исследуемый препарат находится на рынке и большинству практикующих врачей хорошо известны его фармакологические свойства, БИ составляется менее подробно. С разрешения экспертной организации, вместо БИ могут быть использованы материалы, содержащие основную информацию о препарате, листок-вкладыш или информация на этикетке при условии, что альтернативный вариант содержит актуальную, всестороннюю и подробную информацию обо всех характеристиках исследуемого препарата, которые могут быть важны для исследователя. Если находящийся в свободной продаже лекарственный препарат исследуется на предмет нового применения (по новому показанию), БИ составляется с учетом нового применения. БИ следует пересматривать и исправлять не реже одного раза в год и дополнять в соответствии со стандартными процедурами спонсора. БИ пересматривается чаще в зависимости от стадии разработки препарата и по мере поступления новой значимой информации. Однако в соответствии с надлежащей клинической практикой, если появляется новая важная информация, ее сообщают исследователям и Комиссии по вопросам этики и (или) уполномоченному органу до ее включения в новую редакцию БИ.

Спонсор обеспечивает предоставление исследователям актуальной редакции БИ, а исследователи отвечают за предоставление актуальной редакции БИ соответствующей Комиссии по вопросам этики.

Если спонсором исследования является исследователь, он рассматривает возможность получения БИ от изготовителя препарата. Если исследуемый препарат предоставляется самим спонсором-исследователем, он доводит необходимую

информацию до сведения занятого в исследовании персонала. В тех случаях, когда составление традиционной БИ неосуществимо, в качестве альтернативы спонсор-исследователь включает в протокол исследования раздел, включающий подробно изложенные данные, содержащие минимальный объем текущей информации, предусматриваемой настоящим Стандартом.

193. БИ включает в себя:

1) титульный лист. Указываются наименование спонсора, характеристики каждого исследуемого препарата и дата редакции БИ. Рекомендуется указывать номер версии БИ, а также номер и дату предыдущей редакции БИ;

2) указание на конфиденциальность. По желанию спонсор включает в БИ уведомление исследователей или получателей о том, что они рассматривают БИ как конфиденциальный документ, предназначенный исключительно для ознакомления и использования исследовательским коллективом и Комиссией по вопросам этики.

Параграф 2. Содержание БИ

194. БИ имеет следующие разделы, основные из которых следует сопровождать списком ссылок на литературные источники:

1) оглавление;

2) краткий обзор. Представляется краткое резюме доступной информации о физических, химических, фармацевтических, фармакологических, токсикологических, фармакокинетических, метаболических свойствах, информации о клиническом применении, соответствующей текущей стадии клинической разработки исследуемого препарата.

3) введение. В кратком вводном разделе указываются химическое название, международное непатентованное и торговое названия исследуемого препарата, если он зарегистрирован, все активные компоненты, фармакологическая группа, к которой относится исследуемый препарат, а также его потенциальные преимущества в фармакологической группе, обоснование для изучения исследуемого препарата, а также его ожидаемые профилактические, терапевтические или диагностические показания. Кроме того, в вводном разделе формулируется общий подход к оценке исследуемого препарата.

4) физические, химические и фармацевтические свойства и лекарственная форма. Представляются описание компонентов исследуемого препарата, включая химические и (или) структурные формулы, а также краткая справка об основных физических, химических и фармацевтических свойствах.

Для обеспечения мер безопасности в ходе исследования указывается и обосновывается состав лекарственной формы, включая дополнительные вещества. Также предоставляются инструкции по хранению и использованию лекарственных форм.

Следует упомянуть любое структурное сходство с другими известными соединениями.

5) доклинические исследования представляются в краткой форме результаты всех существенных доклинических исследований фармакологических свойств, токсичности, фармакокинетики и метаболизма исследуемого препарата. Описываются использованные методы, представляются полученные результаты, а также их обсуждение в связи с исследуемыми терапевтическими и возможными неблагоприятными или непредвиденными эффектами у человека. В зависимости от наличия (доступности) информации указывают следующее:

использованные в исследованиях виды животных;

количество и пол животных в каждой группе;

единицы измерения дозы (миллиграмм/килограмм (мг/кг));

кратность введения;

путь введения;

длительность курса введения;

информация, относящаяся к системному распределению;

продолжительность последующего наблюдения после окончания введения препарата.

Результаты, включая раскрытие следующих аспектов:

характера и частоты фармакологических или токсических эффектов;

выраженности или степени тяжести фармакологических или токсических эффектов;

дозозависимости эффектов;

времени до наступления эффектов;

обратимости эффектов;

продолжительности эффектов.

Для большей наглядности данные рекомендуется представлять в виде таблиц или списков. Последующие разделы содержат обсуждение наиболее важных результатов исследований, включая дозозависимость наблюдаемых эффектов, их экстраполяцию на человека, а также любые иные аспекты, требующие исследования у человека. Проводится сравнение результатов исследования эффективных и нетоксических доз препарата на животных одного и того же вида (определить терапевтический индекс). Следует указать, как эти данные соотносятся с дозировками, предлагаемыми для применения у человека. Во всех случаях при проведении сравнений рекомендуется указывать концентрации препарата в крови или ткани, а не дозировки, выраженные в мг/кг.

Раздел доклиническая фармакология включает краткое описание фармакологических свойств исследуемого препарата и его основных метаболитов по результатам исследований на животных. Краткое описание включает в себя исследования по оценке возможной терапевтической активности: эффективность при

экспериментальной патологии, лиганд-рецепторное взаимодействие и специфичность действия, а также исследования по оценке безопасности, включая специальные исследования для изучения иных, не имеющих терапевтической направленности, фармакологических эффектов.

Раздел фармакокинетика и метаболизм препарата у животных включает в себя краткое описание фармакокинетики, метаболизма и распределения исследуемого препарата в тканях животных видов, на которых проводились исследования. Освещается всасывание, местная и системная биодоступность исследуемого препарата и его метаболитов, а также их связь с данными фармакологических и токсикологических исследований на животных.

Раздел токсикология включает в себя краткое описание токсических эффектов исследуемого препарата, выявленных в исследованиях на животные разные виды. Следует, по возможности, придерживаться нижеприведенной структуры оглавления данного раздела:

токсичность при однократном введении;

токсичность при многократном введении;

канцерогенность;

специальные исследования (местно-раздражающее действие, исследование сенсибилизирующего действия);

репродуктивная токсичность;

генотоксичность (мутагенность).

6) опыт применения у человека. Раздел фармакокинетика и метаболизм у человека содержит краткую информацию, относящуюся к фармакокинетике исследуемого препарата, и включает в себя следующее (в зависимости от наличия данных):

фармакокинетику, в том числе метаболизм, всасывание, связывание с белками плазмы, распределение и выведение.

биодоступность исследуемого препарата (абсолютную и (или) относительную) с использованием определенной лекарственной формы в качестве сравнения.

субпопуляции населения, с учетом различия по полу, возрасту или нарушениям функций органов.

взаимодействия (лекарственные взаимодействия и влияние приема пищи).

Другие данные по фармакокинетике.

Безопасность и эффективность

Кратко представляется информация, относящаяся к безопасности, фармакодинамике, эффективности и дозозависимости эффектов исследуемого препарата (и его метаболитов), полученная в ходе проведенных клинических исследований (с участием здоровых добровольцев и (или) пациентов). Представляется интерпретация этих данных. Если часть клинических исследований уже завершена, для более ясного восприятия данных рекомендуется представить по законченным

исследованиям сводные отчеты по эффективности и безопасности исследуемого препарата по отдельным показаниям у различных популяций. Также представляются сводные таблицы нежелательных реакций по всем клиническим исследованиям (включая исследования для любых изучавшихся показаний). Освещаются значимые различия в характере (частоте) нежелательных реакций, как для различных показаний, так и для различных популяций.

В БИ описываются возможные риски и нежелательные реакции, которые ожидаются, основываясь на накопленном опыте применения как исследуемого препарата, так и сходных с ним препаратов. Также описываются меры предосторожности или специальные методы мониторинга, которые применяются при использовании препарата в исследовательских целях.

Пострегистрационный опыт применения. В БИ указываются страны, в которых исследуемый препарат уже имеется в продаже или был зарегистрирован. Любая значимая информация, полученная в ходе пострегистрационного применения препарата, представляется в обобщенном виде. Также в БИ указываются страны, в которых заявителю было отказано в одобрении (регистрации) препарата для коммерческого использования или же разрешение на продажу (свидетельство о регистрации) было аннулировано;

7) В разделе обсуждение данных и инструкции для исследователя представляется обсуждение доклинических и клинических данных и обобщена информация, полученная из разных источников по различным свойствам исследуемого препарата. Таким образом, исследователю предоставляются наиболее информативная интерпретация имеющихся данных, а также выводы о значимости данной информации для последующих клинических исследований.

Освещаются опубликованные работы по сходным препаратам, если таковые имеются. Это позволит исследователю подготовиться к возможным нежелательным реакциям или другим проблемам, которые возникают в ходе клинических исследований.

Основная цель данного раздела заключается в том, чтобы помочь исследователю получить четкое представление о возможных рисках и нежелательных реакциях, а также о специальных тестах, методах наблюдения и мерах предосторожности, которые понадобятся в ходе клинического исследования. Это представление основывается на доступной информации о физических, химических, фармацевтических, фармакологических, токсикологических и клинических свойствах исследуемого препарата. Клиническому исследователю также предоставляются инструкции по диагностике и лечению возможных передозировок и нежелательных реакций, которые основаны на предыдущем клиническом опыте и фармакологических свойствах исследуемого препарата.

Глава 8. Перечень основных документов клинического исследования

195. Основными документами являются документы, которые вместе или по отдельности позволяют оценить проведение исследования и качество полученных данных. Эти документы служат доказательством соблюдения исследователем, спонсором и монитором настоящего Стандарта.

Своевременное помещение основных документов в файлы исследователя (медицинской организации) и спонсора существенно способствует успешному выполнению в рамках клинического исследования своих функций исследователем, спонсором и монитором. Кроме того, эти документы являются объектом независимого аудита со стороны спонсора и инспекции со стороны уполномоченного органа как части процесса подтверждения законности проведения исследования и достоверности собранных данных.

Минимальный перечень основных документов сгруппирован в три раздела в зависимости от стадии клинического исследования, на которой они обычно создаются:

1) перед началом клинической фазы исследования;

2) во время клинической фазы исследования;

3) после завершения или преждевременного прекращения исследования.

В указанных ниже подпунктах главы 8 указаны цели каждого документа, и место их хранения: в файлах исследователя (медицинской организации) либо спонсора, либо в обоих местах. Допускается объединение некоторых документов при условии, что отдельные элементы легко идентифицируются.

Файлы исследования создаются в начале исследования как в месте нахождения исследователя (медицинской организации), так и в офисе спонсора. Исследование можно считать официально завершенным только после того, как монитор проверит файлы исследователя (медицинской организации), и спонсора и подтвердит наличие всех необходимых документов в соответствующих файлах.

Перечисленные в настоящем Стандарте документы, как по отдельности, так и в совокупности подвергаются аудиту спонсора и инспекции (проверке) уполномоченного органа и предъявляются при проведении таковых.

Спонсор и исследователь (медицинская организация) должны вести документацию о местонахождении имеющихся у них основных документов, включая первичные документы. Система хранения документации, применяемая в ходе исследования и для целей архивирования (вне зависимости от типа носителя), должна обеспечивать идентификацию документов, прослеживаемость истории версий, поиск и извлечение.

Основные документы исследования могут быть дополнены или сокращены, когда это оправдано (до начала исследования), в зависимости от важности и значимости соответствующих документов для исследования.

Спонсор должен проследить за тем, чтобы исследователь имел контроль и постоянный доступ к данным ИРК, переданным спонсору. Спонсор не должен иметь исключительный контроль за этими данными.

Если используется копия для замены оригинального документа (например, первичных документов, ИРК), то эта копия должна отвечать требованиям, предъявляемым к сертифицированным копиям.

Исследователь (медицинская организация) должны контролировать все основные документы и записи, созданные исследователем (медицинской организацией) до, во время и после клинического исследования.

Сноска. Пункт 195 – в редакции приказа Министра здравоохранения РК от 18.11.2025 № 147 (вводится в действие по истечении десяти календарных дней после дня его первого официального опубликования).

196. На стадии планирования исследования до его формального начала создаются и помещаются в файл следующие документы:

Наименование документа	Цель	Находится в файлах	
		исследователя (медицинской организации)	спонсора
1) Брошюра исследователя	Документально закрепить факт передачи исследователю (медицинской организации) необходимой и актуальной научной информации об исследуемом препарате	X	X
2) Документы планирования клинического исследования - Подписанный протокол - Подписанные поправки к нему (если таковые имеются) - Образец ИРК	Документально закрепить факт утверждения спонсором и исследователем протокола (поправок) и ИРК	X	X
3) Информация, предоставляемая субъекту исследования - Форма информированного согласия (включая все	Документально оформить факт получения информированного согласия Документально подтвердить, что субъектам предоставлена соответствующая (с точки зрения содержания и доступности для понимания) письменная	X	

необходимые разъяснительные материалы) - Любая другая письменная информация - Рекламные объявления для привлечения субъектов в исследование (если используются)	информация, помогающая им дать согласие на основе полной информированности Документально подтвердить, что меры по привлечению субъектов адекватны и отсутствует элемент принуждения	X X	X X
4) Финансовые аспекты исследования	Документально закрепить финансовое соглашение по исследованию между спонсором и исследователем (медицинской организацией)	X	X
5) Страховое обязательство (если требуется)	Документально подтвердить, что в случае причинения ущерба, связанного с исследованием, субъектам будет доступна компенсация	X	X
6) Подписанный договор вовлеченных сторон: - между исследователем (медицинской организацией) и спонсором - между исследователем (медицинской организацией) и контрактной исследовательской организацией - между спонсором и контрактной исследовательской организацией - между исследователем (медицинской организацией) и уполномоченным органом (если требуется)	Документально закрепить права, обязанности и отношения сторон	X X X	X X (если требуется) X X
7) Датированное и документально оформленное одобрение (заключение) Комиссии по вопросам этики следующих документов:			

- протокола и любых поправок к нему - ИРК (если требуется) - формы информированного согласия - любой другой письменной информации, предоставляемой субъектам - рекламных объявлений для привлечения субъектов в исследование (если используются) - информации о компенсации субъектам (при наличии) - любых иных разрешенных (одобренных) документов	Документально подтвердить, что данное исследование рассмотрено и разрешено (одобрено) Комиссией по вопросам этики. Указывают номер версии и дату документа	X	X
8) Состав Комиссии по вопросам этики	Документально закрепить соответствие состава Комиссии по вопросам этики требованиям настоящего Стандарта	X	X (где требуется)
9) Разрешение или одобрение протокола или уведомление о протоколе от уполномоченного органа (где требуется)	Документально подтвердить, что разрешение или одобрение или уведомление уполномоченного органа получено до начала исследования	X (где требуется)	X (где требуется)
10) Резюме и другие документы, подтверждающие квалификацию исследователей и соисследователей	Документально подтвердить квалификацию и пригодность для проведения исследования и (или) осуществления медицинского наблюдения за субъектами	X	X
11) Нормальный диапазон значений для предусмотренных протоколом медицинских , лабораторных, технических процедур и (или) тестов	Документально закрепить нормальный диапазон значений для лабораторных тестов	X	X
12) Медицинские или лабораторные, или			

технические процедуры (тесты): - сертификация или - аккредитация или - внутренний и (или) внешний контроль качества или - другие методы подтверждения (где требуется)	Документально подтвердить пригодность оборудования для проведения требуемых тестов и обеспечения надежности результатов	X (где требуется)	X
13) Образцы этикеток на упаковках исследуемых препаратов	Документально подтвердить соблюдение соответствующих требований к маркировке исследуемого препарата и пригодность инструкций субъектов		X
14) Инструкция по обращению с исследуемыми препаратами и расходными материалами (если не БИ)	Документально закрепить инструкции для обеспечения надлежащего хранения, упаковки, распределения и утилизации исследуемых препаратов и расходных материалов	X	X
15) Учет поставок исследуемых препаратов и расходных материалов	Документально закрепить даты и способ поставки, номера серий исследуемых препаратов и расходных материалов. Позволяет отследить серию препарата, контролировать условия поставки и вести учет	X	X
16) Сертификаты анализов поставляемых исследуемых препаратов	Документально подтвердить подлинность, чистоту и количественное содержание активного вещества (дозировку) исследуемых препаратов		X
17) Процедуры раскрытия кода для исследований, проводимых слепым методом	Документально закрепить процедуру экстренной идентификации маскированного исследуемого препарата без нарушения маскировки для остальных субъектов	X	X (третья сторона, если требуется)
	Документально закрепить метод		X

18) Рандомизационный список	рандомизации субъектов исследования		(третья сторона, если требуется)
19) Отчет монитора о выборе исследовательского центра	Документально подтвердить приемлемость исследовательского центра для данного исследования (может быть объединено с пунктом 20))		X
20) Отчет монитора о готовности клинической базы	Документально подтвердить факт ознакомления исследователя и исследовательский персонал с процедурами исследования (может быть объединено с пунктом 19))	X	X
21) Сообщение спонсора о начале клинического исследования в адрес уполномоченного органа	Документально подтвердить факт начала клинического исследования	X	

197. Во время клинической фазы исследования. В подтверждение того, что вся необходимая новая информация документально оформляется по мере ее поступления, в дополнение к вышеперечисленным документам, имеющимся в файле, по ходу исследования добавляются следующие документы:

Наименование документа	Цель	Находится в файлах	
		исследователя (медицинской организации)	спонсора
22)Обновленные версии БИ	Документально закрепить факт своевременного сообщения исследователю (медицинской организации) необходимой информации по мере ее поступления	X	X
23)Любое изменение: - протокола (поправок) и ИРК - формы информированного согласия - любой другой письменной информации,	Документально закрепить изменения	X	X

предоставляемой субъектам - рекламных объявлений для привлечения субъектов в исследование (если используются)	данных документов, произведенные во время исследования		
24) Датированное и документально оформленное одобрение (заключение) Комиссией по вопросам этики следующих документов: - поправок к протоколу - новых редакций: - формы информированного согласия - предоставляемых субъектам информационных материалов - рекламных объявлений для привлечения субъектов в исследование (если используется) - других разрешенных (одобренных) документов - результатов периодического рассмотрения документации по исследованию (где требуется)	Документально подтвердить факт рассмотрения и одобрения (выдачи заключения) Комиссией по вопросам этики поправок и (или) новых редакций. Указываются редакция и дата документа	X	X
25) Где требуется, разрешение, одобрение, уведомление уполномоченных органов для: - поправок к протоколу и других документов	Документально закрепить соответствие нормативным требованиям	X (где требуется)	X
26) Текущую редакцию резюме исследователя, новых исследователей и (или) соисследователей	Смотрите подпункт 10).	X	X
27) Изменения нормального диапазона значений для предусмотренных протоколом медицинских , лабораторных, технических процедур (тестов)	Документально закрепить нормальный диапазон значений тестов , измененных в ходе исследования (смотрите подпункт 11)	X	X

28) Изменения в медицинских, лабораторных, технических процедурах (тестах): - сертификация или - аккредитация или - внутренний и (или) внешний контроль качества или - другие методы подтверждения (где требуется)	Документально подтвердить, что тесты продолжают отвечать требованиям в течение периода исследования (смотрите подпункт 12)	X (где требуется)	X
29) Документация по поставкам исследуемых препаратов и расходных материалов	Смотрите подпункт 15)	X	X
30) Сертификаты анализа новых серий исследуемых препаратов	Смотрите подпункт 16)		X
31) Отчеты мониторов о визитах	Документально закрепить визиты мониторов и их результаты		X
32) Существенные для исследования переговоры (переписка) (помимо визитов): - переписка - записи встреч - записи телефонных переговоров	Документально закрепить любые соглашения либо существенные переговоры, касающиеся вопросов проведения исследования, административных аспектов, нарушений протокола, отчетности по нежелательным явлениям	X	X
33) Подписанные формы информированного согласия (информационного листка) пациента	Документально подтвердить, что согласие каждого субъекта получено в соответствии с настоящим Стандартом и протоколом до начала участия в исследовании. Кроме того, документально закрепить разрешение на прямой доступ (смотрите подпункт 3)	X	
	Документально подтвердить факт существования субъекта и достоверность		

34) Первичная документация	собранных данных. Включить исходные документы, относящиеся к исследованию, лечению и анамнезу субъекта	X	
35) Заполненные, датированные и подписанные ИРК	Документально оформить подтверждение исследователем или уполномоченными сотрудниками исследователя (медицинской организации) зарегистрированных данных	X (копия)	X (оригинал)
36)Документирование исправлений в ИРК	Документально закрепить все изменения (дополнения) или исправления, сделанные в ИРК после записи первоначальных данных	X (копия)	X (оригинал)
37) Уведомление спонсора исследователем о серьезных нежелательных явлениях и соответствующие отчеты	Уведомление спонсора исследователем о серьезных нежелательных явлениях и соответствующие отчеты согласно параграфу 11.	X	X
38) Уведомление спонсором и (или) исследователем, медицинской организацией уполномоченного органа и Комиссии по вопросам этики о непредвиденных серьезных нежелательных лекарственных реакциях и о другой информации по безопасности	Уведомление спонсором и (или) исследователем или медицинской организацией уполномоченного органа и Комиссии по вопросам этики о непредвиденных серьезных нежелательных реакциях в соответствии с параграфом 16 и п. 86. и о другой информации по безопасности в соответствии с п. 142 и 87.	X (где требуется)	X
39) Сообщение спонсором исследователю информации по безопасности	Сообщение спонсором исследователю информации по безопасности в соответствии с пунктом 142.	X	X
40) Промежуточные или годовые отчеты,	Промежуточные или годовые отчеты, предоставляемые		

предоставляемые Комиссии по вопросам этики и уполномоченному органу	Комиссии по вопросам этики в соответствии с параграфом 10 и уполномоченному органу в соответствии с пунктом 145.	X	X (где требуется)
41) Журнал скрининга субъектов	Документально закрепить идентификацию субъектов, прошедших перед исследованием скрининг	X	X (где требуется)
42) Список идентификационных кодов субъектов	Документально подтвердить, что исследователь (медицинская организация) хранят конфиденциальный список имен всех субъектов, которым при включении в исследование были присвоены идентификационные коды. Позволяет исследователю (организации) идентифицировать любого субъекта	X	
43) Журнал регистрации включения субъектов	Документально закрепить хронологическую последовательность включения субъектов по идентификационным кодам	X	
44) Учет исследуемого препарата на клинической базе	Документально закрепить использование исследуемого препарата в соответствии с протоколом	X	X
45) Лист образцов подписей	Документально закрепить образцы подписей и инициалов всех лиц, уполномоченных вносить данные и (или) исправления в ИРК	X	X
46) Учет хранящихся образцов биологических	Документально закрепить местонахождение и идентификацию		

жидкостей или тканей (если имеются)	хранящихся образцов в случае необходимости проведения повторных анализов	X	X

198. После завершения или досрочного прекращения исследования все документы, перечисленные в 196 и 197, содержатся в файле исследования вместе с нижеуказанными документами:

Наименование документа	Цель	Находится в файлах	
		исследователя (медицинской организации)	спонсора
47) Учет исследуемого препарата на клинической базе (медицинской организации)	Документально закрепить использование исследуемого препарата в соответствии с протоколом. Документально закрепить результаты окончательного подсчета количества исследуемого препарата, полученного клинической базой или медицинской организацией, выданного субъектам, возвращенного субъектами и возвращенного спонсору	X	X
48) Документация по уничтожению исследуемого препарата	Документально закрепить факт уничтожения неиспользованных исследуемых препаратов спонсором или в исследовательском центре/ медицинской организации	X (если препарат уничтожен на клинической базе)	X
49) Итоговый список идентификационных кодов субъектов	Сделать возможной идентификацию всех включенных в исследование субъектов в случае необходимости их последующего наблюдения. Список хранится с соблюдением требований конфиденциальности в течение согласованного срока	X	

50) Сертификат аудита (если имеется)	Документально закрепить факт проведения аудита		X
51) Итоговый отчет монитора о завершении исследования на клинической базе	Документально закрепить окончание всех мероприятий исследования, необходимых для завершающего визита, и наличие копий основных документов в соответствующих файлах		X
52) Документация по распределению субъектов по группам и раскрытию кодов	Возвращается спонсору для документального закрепления имевших место случаев вскрытия кодов		X
53) Итоговый отчет исследователя, предоставляемый Комиссии по вопросам этики (если требуется) и уполномоченному органу (где применимо)	Документально закрепить завершение исследования	X	
54) Отчет о клиническом исследовании	Документально закрепить результаты исследования и их интерпретацию	X (если применимо)	X

Приложение 1
к Стандарту надлежащей
клинической практики (GCP)

Порядок представления информации по безопасности в ходе клинических исследований

Глава I. Спонсор по представлению информации по безопасности в ходе клинического исследования

Параграф 1. Организация системы письменных стандартных процедур

1. Спонсор отвечает за организацию системы письменных стандартных процедур в целях обеспечения требуемого уровня стандартов качества при выполнении функций документирования, сбора данных, валидации, оценки, архивирования, отчетности и представления последующей информации по выявляемым нежелательным реакциям при проведении клинических исследований.

Параграф 2. Срок представления информации о серьезных непредвиденных нежелательных реакциях

2. Спонсор представляет информацию обо всех серьезных непредвиденных нежелательных реакциях (далее - СННР) на исследуемый препарат, выявленных в ходе клинических исследований, одобренных к проведению в Республике Казахстан, в экспертную организацию и Комиссии по вопросам этики соответствующих клинических баз в соответствии с процедурами указанных комиссий:

1) в срок до 7 календарных дней от даты получения информации о выявлении СННР в случае, если они привели к смерти или представляли угрозу для жизни;

2) в срок до 15 календарных дней от даты получения информации о выявлении СННР для остальных серьезных непредвиденных нежелательных реакций.

3. В случае отсутствия у спонсора полной информации на дату представления срочного сообщения о случае смерти или развитии жизнеугрожающего состояния, спонсором предпринимаются все меры по получению полной информации, которая представляется в форме последующего срочного сообщения о выявленной серьезной непредвиденной нежелательной реакции в срок до 8 календарных дней от даты представления первичного сообщения.

4. В случае получения спонсором новой значимой информации по выявленной серьезной непредвиденной нежелательной реакции, данная информация представляется в форме последующего сообщения в течение 15 календарных дней от даты ее получения.

5. Требования по представлению информации о серьезных непредвиденных нежелательных реакциях распространяются на исследуемый препарат, включая препарат сравнения и плацебо. Случаи СННР, связанные с приемом плацебо, не подлежат срочному представлению, за исключением случаев, когда данная реакция обусловлена компонентами, входящими в состав плацебо.

Параграф 3. Требования к информации о серьезной непредвиденной нежелательной реакции

6. Минимальная информация при представлении в установленные сроки первичного срочного сообщения о выявленной серьезной непредвиденной нежелательной реакции включает:

1) указание подозреваемого исследуемого препарата;

2) идентификационный код субъекта исследования, у которого развилась нежелательная реакция;

3) описание нежелательной реакции или ее исхода, которые определены как серьезные и непредвиденные и для которых предполагается наличие причинно-следственной связи с приемом исследуемого препарата;

4) результат оценки причинно-следственной связи;

5) источник получения информации о нежелательной реакции;

6) идентификационный номер сообщения о нежелательной реакции, присвоенный спонсором;

7) номер протокола исследования.

7. В полной информации о серьезной непредвиденной нежелательной реакции обеспечивается последующий сбор и представление полной информации о случае СННР, которая соответствует требованиям руководства Международной конференции по гармонизации "Управление данными по безопасности - элементы данных для передачи сообщений об индивидуальных случаях нежелательных реакций" E2B.

Параграф 4. Справочная информация по безопасности

8. В целях определения предвиденности выявленной в ходе проведения клинического исследования СНР на исследуемый препарат используется действующая на дату выявления СНР версия БИ.

9. В целях определения предвиденности выявленной в ходе проведения клинического исследования серьезной нежелательной реакции на исследуемый препарат, который зарегистрирован на территории страны выявления СНР, используется действующая на дату выявления нежелательной реакции версия инструкции по медицинскому применению.

Параграф 5. Представление иной информации по безопасности

10. Спонсор в срок до 15 календарных дней в срочном порядке представляет в экспертную организацию Республики Казахстан и Комиссии по вопросам этики соответствующих клинических центров в соответствии с процедурами указанных комиссий иную информацию по безопасности, которая изменяет оценку соотношения польза-риск исследуемого препарата либо служить основанием для изменений в рекомендациях по его назначению, а также основанием для пересмотра возможности дальнейшего проведения исследования:

1) о клинически значимом превышении ожидаемой частоты и изменении характера ожидаемых серьезных нежелательных реакций;

2) о серьезных непредвиденных нежелательных реакциях, развившихся у пациента после завершения его участия в клиническом исследовании;

3) о новых данных, связанных с проведением клинического исследования или с разработкой исследуемого препарата, которые могут повлиять на безопасность пациентов, таких как:

серьезные нежелательные явления, связанные с процедурой проведения исследования, на основании которой требуется внесение изменений в протокол проведения исследования;

отсутствие эффективности исследуемого препарата, применяемого при патологии, представляющей угрозу для жизни;

4) новые важные данные по безопасности, полученные в ходе недавно завершившихся исследований на животных, в том числе выявленный канцерогенный эффект и аналогичные по тяжести и важности эффекты;

5) преждевременное прекращение или приостановка исследования в другой стране (странах), обусловленные изменением в оценке безопасности аналогичного исследуемого препарата;

6) иные данные по безопасности, которые изменяют соотношение польза-риск для субъектов исследования;

7) о рекомендациях Группы, по независимой оценке, результатов клинического исследования в отношении оценки безопасности исследуемого препарата.

Параграф 6. Форма представления информации по безопасности

11. Информация о СННР представляется в экспертную организацию Республики Казахстан и Комиссию по вопросам этики спонсором в форме сообщения о нежелательной реакции. Формат сообщений соответствует руководству Международной конференции по гармонизации "Управление данными по безопасности - элементы данных для передачи сообщений об индивидуальных случаях нежелательных реакций" E2B.

12. Информация о СННР представляется исследователям в обобщенном виде в форме перечисления с кратким описанием нежелательных реакций за период, продолжительность которого определяется профилем безопасности исследуемого препарата и количеством выявляемых СННР. Данный список сопровождается кратким заключением, по текущей оценке, профиля безопасности за отчетный период.

13. Иная информация по безопасности согласно параграфу 5 настоящего приложения представляется в экспертную организацию Республики Казахстан и Комиссию по вопросам этики спонсором в письменном виде с указанием названия клинического исследования, номера протокола исследования и краткого описания новой информации по безопасности.

Параграф 7. Область распространения требования по представлению информации по безопасности

14. Требования параграфов 2-5 настоящего приложения по представлению информации по выявленным СННР и иной информации по безопасности исследуемого препарата распространяются в отношении клинических исследований, одобренных к проведению на территории Республики Казахстан на все клинические центры, в которых спонсором либо его партнером на договорной основе выполняется клиническое исследование исследуемого препарата, включая клинические центры, расположенные не на территории Республики Казахстан.

15. Требования параграфа 2 настоящего приложения по представлению информации по выявленным СННР распространяется на выполняемые спонсором либо его партнером на договорной основе клинические исследования, в которых исследуемый препарат включает одно и то же действующее вещество, вне зависимости от лекарственной формы, дозировки, режима дозирования и показаний к применению.

Параграф 8. Серьезные нежелательные реакции, не связанные с исследуемым препаратом

16. Информацию о СНР, которые выявлены при проведении клинического исследования и для которых определяется взаимосвязь с назначением не исследуемого препарата, а иных назначаемых лекарственных препаратов (при исключении реакции взаимодействия с исследуемым препаратом), спонсор представляет в экспертную организацию Республики Казахстан или соответствующим владельцам регистрационных удостоверений в соответствии с действующим законодательством.

Параграф 9. Раскрытие рандомизационного кода

17. В случае получения сообщения о нежелательном явлении, которое оценивается как СННР, спонсором выполняется раскрытие рандомизационного кода непосредственно по субъекту исследования, у которого развилась данная нежелательная реакция. Спонсором выполняется требование параграфе 2 настоящего приложения по срочному представлению информации о выявленной СННР в экспертную организацию с учетом результатов раскрытия кода рандомизации. При этом спонсором сохраняется ослепление по таким случаям для лиц, отвечающих за дальнейшее проведение клинического исследования (мониторов, исследователей), а также за обработку данных. Информация по нежелательным реакциям с раскрытием рандомизационных кодов субъектов исследования доступна лицам, уполномоченным за выполнение требований по представлению информации о нежелательных реакциях в экспертную организацию Республики Казахстан, представителям уполномоченного органа Республики Казахстан, членам Комиссии по вопросам этики, членам Группы по независимой оценке результатов клинического исследования или иным лицам, отвечающим за выполнение постоянной оценки безопасности в ходе проведения клинического исследования. Для исследователей раскрытие рандомизационного кода в ходе выполнения клинического исследования выполняется только в случае, если это представляется необходимым для обеспечения безопасности субъекта исследования.

18. Результаты раскрытия рандомизационного кода соответствующим образом отражаются в базах данных спонсора и уполномоченных органов. Обновление информации по безопасности в БИ выполняется на основании анализа данных с раскрытым кодом лечения.

19. При проведении клинических исследований с участием популяции, для которой характерен высокий уровень осложнений и смертности, в случаях, когда конечные точки по оценке эффективности могут являться одновременно СННР, либо, когда смерть или иной серьезный неблагоприятный исход является конечной точкой по оценке эффективности исследуемого препарата, достоверность результатов клинического исследования нарушается при систематическом раскрытии рандомизационных кодов. В этих, либо подобных случаях, спонсор при получении одобрения протокола клинического исследования по согласованию с уполномоченным органом определяет, какие серьезные явления, обусловленные течением основного заболевания, не будут подлежать систематическому раскрытию рандомизационных кодов и срочному представлению информации в экспертную организацию. В этих случаях обязательным является назначение и обеспечение функционирования Группы, по независимой оценке, результатов клинического исследования с целью выполнения постоянной оценки и анализа данных по безопасности выполняемого клинического исследования и определения рекомендаций для спонсора в части возможности дальнейшего проведения клинического исследования, внесения изменений в протокол исследования или остановки клинического исследования.

Параграф 10. Ежегодное представление информации по безопасности

20. Спонсор в течение всего срока клинического исследования ежегодно представляет в экспертную организацию Республики Казахстан, на территории которого проводится клиническое исследование исследуемого препарата, периодический отчет по безопасности исследуемого препарата, содержание которого отвечает требованиям, приведенным в приложении к Порядку представления информации по безопасности в ходе клинических исследований "Требования к периодическому отчету по безопасности разрабатываемого лекарственного препарата" настоящего Стандарта.

Информация по периодическому отчету по безопасности исследуемого препарата представляется в Комиссию по вопросам этики в форме краткого изложения основного содержания отчета с приложением структурированного перечня серьезных нежелательных реакций согласно приложению "Требования к периодическому отчету по безопасности разрабатываемого лекарственного препарата" настоящего Стандарта.

Глава II. Представление исследователем информации о выявленных в ходе клинического исследования нежелательных реакциях.

Параграф 1. Представление информации по безопасности спонсору

21. Исследователь незамедлительно, в срок не более 24 часов от даты выявления (либо получения информации о выявлении), представляет спонсору информацию обо

всех серьезных нежелательных явлениях, кроме тех серьезных нежелательных явлений, которые определены в протоколе или в другом документе (в БИ), как не требующие немедленного уведомления.

После представления срочного сообщения о СНЯ исследователь представляет спонсору детальное сообщение с подробной информацией по серьезному нежелательному явлению, позволяющей спонсору сделать оценку необходимости пересмотра соотношения, польза-риск клинического исследования.

22. Исследователь представляет спонсору информацию о нежелательных реакциях и отклонениях лабораторных показателей, которые определены в протоколе исследования как критические для оценки безопасности, в сроки, определяемые протоколом клинического исследования.

23. Дополнительные требования по представлению информации о выявленных СНР на исследуемый препарат, не рассмотренные в рамках настоящего документа, определяются действующим законодательством Республики Казахстан.

Приложение к Порядку
представления информации по
безопасности в ходе
клинических исследований
Стандарта надлежащей
клинической практики (GCP)

Периодический отчет по безопасности разрабатываемого лекарственного препарата

Глава I. Общие положения

Параграф 1. Термины и определения.

1. Термины и определения:

1) важный идентифицированный риск и важный потенциальный риск - идентифицированный риск или потенциальный риск, который оказывает влияние на соотношение польза-риск лекарственного препарата или имеет последствия для общественного здравоохранения;

2) дата окончания сбора данных - дата завершения сбора данных для включения в периодический отчет по безопасности исследуемого препарата;

3) завершенное клиническое исследование- клиническое исследование, по результатам которого составлен итоговый отчет клинического исследования;

4) идентифицированный риск - нежелательное последствие фармакотерапии, для которого получено адекватное доказательство наличия взаимосвязи с подозреваемым лекарственным препаратом;

5) интервенционное клиническое исследование - клиническое исследование, в котором субъектам исследования выполняется проспективное назначение одного или нескольких медицинских вмешательств в виде профилактического вмешательства,

назначения лекарственных препаратов, выполнения хирургических вмешательств, поведенческой терапии и других с целью оценки влияния данных вмешательств на показатели состояния здоровья;

6) исследуемый препарат - согласно приложения "Порядок представления информации по безопасности в ходе клинических исследований", под исследуемым препаратом понимается препарат, находящийся в разработке. В рамках данного Приложения термин имеет более узкое значение и не включает препараты сравнения и плацебо;

7) международная дата одобрения разрабатываемого лекарственного препарата (МДОРЛП) - дата первого одобрения для проведения интервенционного клинического исследования в любой из стран мира;

8) нежелательные явления, представляющие особый интерес - нежелательное явление, имеющее особый научный и медицинский интерес применительно к исследуемому препарату или исследовательской программе спонсора, требующее непрерывного мониторинга и незамедлительного информирования спонсора со стороны исследователя. Данные нежелательные явления могут потребовать дальнейшего изучения с целью надлежащей характеристики и оценки. В зависимости от характера нежелательного явления, представляющего особый интерес, требуется срочное представление информации от спонсора третьим сторонам;

9) неинтервенционное клиническое исследование - исследование (испытание), которое соответствует следующим требованиям:

а) лекарственный препарат назначается в соответствии с инструкцией по медицинскому применению;

б) решение о назначении пациенту определенного лечения не принимается заранее согласно протоколу исследования, но соответствует принятой практике, и назначение лекарственного препарата четко отделено от решения о включении пациента в исследование;

в) к пациентам не применяются какие-либо дополнительные диагностические или контрольные процедуры, а для анализа полученных данных используют эпидемиологические методы.

10) ожидаемая эффективность (польза) - эффективность (польза), которая еще не была установлена для исследуемого продукта, но ожидается, исходя из имеющихся знаний об эффективности (пользе) данного класса лекарственных препаратов, либо данных предшествующих клинических или доклинических исследований;

11) программа клинической разработки - совокупность клинических исследований одного и того же исследуемого препарата, вне зависимости от показаний к назначению и лекарственной формы;

12) продолжающееся клиническое исследование- клиническое исследование, с начавшимся включением субъектов исследования, вне зависимости от его

приостановки или завершения анализа, по результатам которого не подготовлен заключительный отчет;

13) потенциальный риск - нежелательное последствие фармакотерапии, в отношении которого имеются основания для подозрений по наличию взаимосвязи с лекарственным препаратом, однако данная взаимосвязь надлежащим образом не была подтверждена;

14) регистр - совокупность данных по пациентам, характеризующихся каким-либо одинаковым признаком. Данный признак представляет собой заболевание (регистр по заболеванию) или специфическое воздействие (лекарственный регистр). Регистр направлен на проспективный сбор определенной совокупности данных по пациентам с использованием стандартизованного опросника. Лекарственные регистры направлены на сбор данных на протяжении определенного времени по популяции, подвергающейся воздействию изучаемого лекарственного средства и (или) по определенной популяции. Пациенты могут быть включены в когортное исследование для сбора данных о нежелательных явлениях с применением стандартизированных опросников. Регистры могут быть полезными для усиления сигнала, особенно для редких нежелательных реакций;

15) сигнал - информация, поступающая от одного или нескольких источников, которая предполагает наличие новой потенциальной причинно-следственной связи или нового аспекта известной взаимосвязи между воздействием лекарственного препарата и нежелательным явлением или совокупностью взаимосвязанных нежелательных явлений, оцениваемая как достаточная для дальнейших действий по верификации сигнала.

16) спонсор-исследователь - физическое лицо, которое инициирует и выполняет клиническое исследование самостоятельно либо с иными исследователями и под непосредственным руководством которого выполняется назначение, выдача или использование исследуемого препарата субъектами исследования. В обязанности спонсора-исследователя входят обязанности как спонсора, так и исследователя.

Параграф 2. Введение

2. Периодический анализ информации по безопасности при выполнении клинической разработки исследуемого препарата имеет решающее значение для непрерывной оценки риска субъектов исследования. Важным является обеспечение регулярного информирования уполномоченного органа Республики Казахстан и иных заинтересованных сторон (Комиссии по вопросам этики) в отношении результатов данного анализа и получения данных в отношении профиля безопасности исследуемого препарата, а также уведомления в отношении действия, принятых в отношении возникающих вопросов по безопасности. Периодический отчет по безопасности разрабатываемого (исследуемого) лекарственного препарата (РОБ)

является стандартом для периодической отчетности по разрабатываемым (исследуемым) препаратам (включая зарегистрированные препараты, по которым продолжается выполнение разработки).

Основной целью РОБ является представление исчерпывающего и глубокого ежегодного обзора и оценки информации по безопасности исследуемого препарата, которая была собрана на протяжении отчетного периода вне зависимости от его регистрационного статуса посредством:

1) оценки возможных отличий, полученной за отчетный период спонсором информации по безопасности от предшествующих знаний по профилю безопасности исследуемого продукта;

2) описание новых выявленных аспектов профиля безопасности, которые могут оказать влияние на обеспечение безопасности субъектов исследования;

3) обобщение данных, по текущей оценке, и управлению идентифицированными и потенциальными рисками;

4) представление обновления по состоянию клинического изучения или программы разработки и результатов исследования.

РОБ представляет уполномоченным органам информацию, позволяющую подтвердить обеспечение спонсором надлежащего мониторинга и оценки данных по профилю безопасности исследуемого препарата. В РОБ подлежат отражению все новые аспекты профиля безопасности, выявленные за отчетный период. РОБ не используется в целях первичного уведомления о значимых новых данных по безопасности либо в качестве способа выявления новых аспектов профиля безопасности.

Основной включаемой в РОБ информацией являются данные и результаты клинических исследований лекарственных препаратов и биологических веществ, вне зависимости от их регистрационного статуса. В случае продолжения клинического изучения после регистрации лекарственного препарата, РОБ включает также данные пострегистрационных исследований. РОБ направлен на оценку исследуемого (разрабатываемого) препарата, информация по препаратам сравнения и плацебо в него включается только в случае безопасности субъектов исследования.

В РОБ включается информация по безопасности, получаемая в ходе всех продолжающихся клинических исследований и иных исследований, выполняемых или завершенных спонсором на протяжении отчетного периода, включая:

1) клинические исследования разрабатываемого (исследуемого) препарата (фармакологические исследования у человека, терапевтические поисковые исследования и терапевтические подтверждающие исследования [Фазы I-III]);

2) клинические исследования зарегистрированного лекарственного препарата по одобренным показаниям (исследование терапевтического применения [Фаза IV]);

3) терапевтическое применение исследуемого препарата (программы расширенного доступа, программы применения в связи с исключительными обстоятельствами из

соображений сострадания, программы сострадательного доступа, программы индивидуального доступа по запросу врача);

4) клинические исследования, проводимые для поддержки изменений процесса производства лекарственного средства.

РОБ также включает иные данные, которые являются значимыми в отношении безопасности разрабатываемого (исследуемого) препарата, в том числе следующих данных:

1) наблюдательных и эпидемиологических исследований;

2) доклинических исследований (токсикологические исследования и исследования вне живого организма (in vitro));

3) других РОБ, которые имеют отношение к исследуемому препарату;

4) производственных и микробиологических изменений;

5) недавно опубликованных в медицинской литературе;

6) клинических исследований, по результатам которых была выявлена недостаточная эффективность, что могло оказать непосредственное влияние на безопасность субъектов исследования (ухудшение основного заболевания в случае серьезной или угрожающей жизни патологии);

7) иных источников данных по безопасности аналогичного терапевтического класса ;

8) клинических исследований, проведенных партнерами спонсора по разработке, если это предусмотрено договорными соглашениями.

Параграф 3. Общие принципы

3. С целью обеспечения исчерпывающего анализа и представления данных по безопасности исследуемого препарата спонсор представляет единый РОБ, включающий данные по всем лекарственным формам и дозировкам, показаниям к назначению, исследуемым популяциям. В случаях, когда это не представляется возможным (когда данные недоступны спонсору), следует представить соответствующее объяснение во вводной части отчета.

В случае, если в разработке исследуемого препарата участвует более одного спонсора, в частности при выполнении совместной разработки или на основании иных договорных соглашений, спонсорами предоставляется единый РОБ.

4. Начало ежегодного периода по представлению отчета определяется в соответствии с МДОРЛП. Месяц и дата МДОРЛП являются датой начала отсчета годового периода для подачи РОБ.

В случае проведения первого клинического исследования на территории страны, в которой отсутствует официальная процедура одобрения клинического исследования, спонсором назначается соответствующая дата, связанная с началом первого клинического исследования. Для всех стран, в которых выполняются клинические

исследования исследуемого препарата, поддерживается и используется единая МДОРЛП при подготовке РОБ.

Датой окончания сбора данных РОБ является последний день отчетного периода, составляющего один год. Для удобства выполнения административных процедур по желанию спонсора датой окончания сбора данных определяется последний день месяца , предшествующего МДОРЛП.

В случае продолжения выполнения программы клинической разработки лекарственного препарата на территории Республики Казахстан после его государственной регистрации, в соответствии с требованиями законодательства Республики Казахстан, представляются как РОБ, так и периодические отчеты по безопасности исследуемого препарата (ПОБ). По желанию спонсора РОБ подготавливается исходя из международной даты регистрации (МДР), используемой в ПОБ, что позволит синхронизировать даты подачи обоих периодических отчетов. В случае синхронизации дат подачи периодических отчетов, отчетный период для следующего периодического отчета по безопасности исследуемого препарата не превышает один год.

РОБ представляется уполномоченному органу Республики Казахстан, на территории которых проводятся клинические исследования (испытания) исследуемого препарата, не позднее 60 календарных дней от даты окончания сбора данных.

5. Продолжительность подачи РОБ определяется требованиями законодательства Республики Казахстан. Если в отдельной стране или регионе в соответствии с требованиями локального законодательства прекращается подача РОБ, спонсору следует сделать указание, что заключительный РОБ является последним ежегодным отчетом для исследуемого препарата в Республике Казахстан. Спонсору также следует сделать указание о наличии продолжающихся клинических исследований в других странах.

Параграф 4. Подготовка и представление РОБ

6. Спонсор клинического исследования отвечает за подготовку, содержание и подачу РОБ. Спонсор имеет право делегировать выполнение работ по подготовке РОБ третьей стороне, контрактной исследовательской организации.

В случае, когда спонсор не имеет доступа к информации, включаемой в определенные разделы РОБ, спонсор-исследователь не располагает информацией по аспектам производственного процесса, данным доклинических исследований, информации по регистрации лекарственного препарата, отмечается соответствующее указание в РОБ.

7. В случае выполнения клинического исследования или программы разработки несколькими спонсорами, стороны организовывают подготовку единого РОБ. Данное требование распространяется при наличии у спонсора официальных договорных

взаимоотношений по совместной разработке или лицензионных взаимоотношений с одной или более сторонами, либо в случае выполнения отдельных клинических исследований или программы разработки лекарственного препарата с вовлечением государственных и частных организаций, деловых партнеров или иных сторон. В этих случаях спонсор располагает письменными соглашениями, определяющими порядок обмена данными и детальное распределение обязанностей по подготовке и представлению РОБ.

В случае, когда организация представления единого РОБ не представляется возможной, несколько спонсоров приходят к соглашению о подаче отдельных РОБ на один и тот же разрабатываемый препарат. Данная ситуация возникает, когда различные стороны исследуют разрабатываемый препарат по разным показаниям, по разным способам введения, либо с использованием различных лекарственных форм. В каждом случае, в РОБ приводится обоснование представления отдельных отчетов.

8. РОБ для комбинированной терапии. Поскольку клиническая разработка комбинированной терапии сопряжена с рядом потенциальных сложностей, настоящий Стандарт не предусматривает все возможные аспекты данной ситуации. Спонсору следует определить наиболее приемлемый вариант подготовки РОБ на основании оценки ряда факторов, включая популяцию пациентов, показания к назначению, лекарственную форму, а также условия проведения клинических исследований и законодательство Республики Казахстан. В отчете приводится обоснование выбранного подхода.

По клиническим исследованиям фиксированных комбинаций представляется единый РОБ (при назначении как минимум двух действующих веществ в фиксированной дозе в одной лекарственной форме). Если спонсор также проводит клинические исследования отдельных компонентов, входящих в состав фиксированной комбинации, отдельные РОБ представляются для каждого компонента. Имеющие отношение данные из каждого РОБ обобщаются в соответствующем разделе других РОБ (смотрите пункт 29 настоящего Приложения).

Для исследований, которые включают многокомпонентную терапию, где комбинации лекарственных средств не являются фиксированными, спонсор готовит:

1) РОБ для комбинированной терапии;

2) РОБ для одного или более индивидуальных компонентов;

3) в данном случае информация по клиническим исследованиям многокомпонентной терапии включается в РОБ на один или все компоненты.

Примеры стратегии подготовки РОБ для комбинированной терапии:

Комбинированная терапия, назначаемая в клинических исследованиях	РОБ
	Единый РОБ на комбинированную терапию (A + X + Y + Z) или

Исследуемый препарат (A) + зарегистрированный лекарственный препарат (X, Y, Z)	РОБ на исследуемый препарат (A), включающий данные по комбинированной терапии
Два исследуемых препарата (A) + (B)	Единый РОБ на комбинированную терапию (A + B) Или два отдельных РОБ на (A) и (B), в каждый из которых включаются данные по комбинированной терапии
Два (или более) зарегистрированных лекарственных препарата в качестве исследуемой комбинации (X, Y, Z)	Единый РОБ на комбинированную терапию (X + Y + Z)

Параграф 5. Справочная информация по безопасности

9. В целях определения соответствия получаемой на протяжении отчетного периода информации по безопасности имеющимся данным по профилю безопасности исследуемого препарата используется действующая на начало отчетного периода БИ. В соответствующем разделе РОБ следует сделать указание номера версии и даты БИ, которая используется в качестве справочной информации по безопасности. В случаях, согласно законодательству Республики Казахстан БИ, не требуется, в качестве справочной информации по безопасности используется соответствующая инструкция по медицинскому применению.

В качестве справочной информации по безопасности используется один документ. При определенных обстоятельствах в РОБ используется более одного документа в качестве справочной информации по безопасности (в случаях подготовки РОБ для исследуемого препарата, который применялся как в качестве монотерапии, так и в составе комбинированной терапии).

Если на протяжении отчетного периода выполнялся пересмотр БИ, и она не представлялась ранее в соответствующий экспертную организацию, спонсор представляет копию текущей версии БИ в качестве приложения к РОБ.

Параграф 6. Требования к составу и содержанию периодического отчета по безопасности исследуемого препарата

10. Титульная страница содержит порядковый номер РОБ, название исследуемого препарата, отчетный период, дату составления отчета, названия и адреса спонсора, заявление о конфиденциальности информации, содержащейся в РОБ и предостережение, что РОБ содержит данные с раскрытыми кодами рандомизации.

11. Краткое изложение основного РОБ вместе с титульной страницей служит самостоятельным документом, подходящим для подачи в Комиссию по вопросам этики . В раздел включают краткую информацию по наиболее важным данным, имеющимся в отчете: номер отчета и отчетный период, краткая характеристика исследуемого препарата, его механизм действия, фармакотерапевтический класс, показания к применению, способ введения, режим дозирования, лекарственные формы; оценка

количества субъектов исследования, подвергшихся воздействию исследуемого препарата; регистрационный статус с указанием количества стран, если он зарегистрирован; краткое изложение обобщенной оценки профиля безопасности; краткое изложение важных рисков; меры, принятые в связи с данными по безопасности , включая существенные изменения в брошюре исследователя; заключение (выводы).

12. Оглавление.

13. Введение включается следующая информация:

1) МДОРЛП или МДР;

2) отчетный период и порядковый номер РОБ;

3) характеристика исследуемого препарата - механизм действия, фармакотерапевтический класс, способ введения, режим дозирования, лекарственные формы;

4) краткое описание показаний к применению и исследуемых популяций;

5) краткое описание характера и временной направленности клинических исследований, включенных в отчет, (все клинические исследования исследуемого препарата);

6) клинические исследования по определенному показанию; исследования комбинированной терапии;

7) краткое описание и пояснения в отношении какой-либо информации, которая не была включена в отчет (непредставление части информации по безопасности партнерами по разработке исследуемого препарата);

8) обоснование представления нескольких РОБ для одного исследуемого препарата.

14. Раздел регистрационный статус в мире представляется краткое изложение состояния по регистрационному статусу, включая: МДР, зарегистрированное показание к применению, одобренные дозы, соответствующие страны.

15. Раздел меры, принятые за отчетный период, в связи с данными по безопасности включает описание мер, принятых за отчетный период спонсором, уполномоченным органом Республики Казахстан, Независимой группой по мониторингу данных, Комиссией по вопросам этики в целях безопасности, которые оказали влияние на проведение определенного клинического исследования или на программу клинической разработки в целом. В разделе указываются основания для принятия мер, а также возможные изменения по ранее принятым мерам (возобновление клинического исследования после приостановки). Меры, принятые в целях безопасности, могут включать, но не ограничиваются следующими примерами: отказ со стороны уполномоченного органа Республики Казахстан или Комиссии по вопросам этики в разрешении проведения клинического исследования по этическим вопросам или аспектам безопасности, частичная или полная приостановка или преждевременное прекращение клинического исследования по причине получения новых данных по безопасности или недостаточной эффективности исследуемого препарата; отзыв

исследуемого препарата или препарата сравнения; отказ в государственной регистрации по исследуемым показаниям к применению, включая добровольный отзыв заявления на проведение государственной регистрации; введение мер по управлению рисками - внесение поправок в протокол в связи с аспектами безопасности или эффективности исследуемого препарата, включая изменение режима дозирования, критериев включения или исключения, введение дополнительного мониторинга, ограничение длительности воздействия, ограничения исследуемой популяции или показаний к применению; изменения информированного согласия; изменения состава препарата; введение уполномоченными органами дополнительных требований по представлению информации по безопасности; подготовка дополнительной информации для исследователей и медицинских работников; планирование новых исследований по изучению аспектов профиля безопасности. В случае наличия государственной регистрации, также включаются меры в отношении зарегистрированного лекарственного препарата: отказ со стороны уполномоченных органов в подтверждении регистрации; приостановка регистрации или отзыв с рынка; принятие уполномоченными органами мер по управлению рисками - существенные ограничения в обращении; существенные изменения в инструкции по медицинскому применению, которые могут повлиять на программу клинической разработки; подготовка дополнительной информации и другие меры минимизации риска; назначение уполномоченными органами дополнительных пострегистрационных исследований или иных исследований по оценке аспектов профиля безопасности, включая доклинические исследования.

В этот раздел также включаются запросы уполномоченных органов, которые вводят определенные ограничения в отношении текущей или планируемой программы разработки исследуемого препарата, требование проведения длительных доклинических исследований до начала долгосрочных клинических исследований, запрос о представлении специфических данных по безопасности до начала педиатрического исследования. Данная информация представляется в форме обобщенного перечня с указанием обновлений по данной информации, если это применимо.

16. Раздел изменения, внесенные в справочную информацию по безопасности исследуемого препарата включает перечень изменений, которые были внесены за отчетный период в БИ или иную справочную информацию по безопасности в связи с новыми аспектами профиля безопасности исследуемого препарата. Данные изменения могут касаться, но не ограничиваются, следующими примерами: изменение критериев исключения, противопоказаний, мер предосторожности и особых указаний, перечня серьезных нежелательных реакций и нежелательных явлений, представляющих особый

интерес, лекарственных взаимодействий, а также важные данные, полученные в ходе доклинических исследований. Подробная информация по данным изменениям представляется в соответствующих разделах РОБ.

17. В разделе перечень продолжающихся и завершенных в отчетном периоде клинических исследований представляется краткая информация по продолжающимся и завершенным в отчетном периоде клиническим исследованиям с представлением в приложении к отчету детальной информации по исследованиям в табличной форме по следующим разделам: идентификационный номер и фаза исследования; статус выполнения - продолжающееся исследование; клиническое исследование началось; клиническое исследование началось, но в настоящее время приостановлено; клиническое исследование завершено, но отчет по клиническому исследованию еще не закончен; завершенное исследование и отчет по клиническому исследованию закончен; страны, в которых расположен как минимум один клиническая база; краткое название исследования; дизайн исследования - неконтролируемое, контролируемое, открытое, простое слепое, двойное слепое, в параллельных группах, с перекрестным дизайном и т.д., включая разделение на группы лечения; дозы и режим дозирования исследуемого препарата и препарата(-ов) сравнения; характеристика исследуемой популяции - возраст, пол, показания к применению, особые группы субъектов или пациентов (пациенты с нарушением функции почек или пациенты с резистентностью к лечению); дата начала клинического исследования - по определению спонсора (первый визит первого включенного пациента или субъекта исследования); планируемый объем включения; оценка кумулятивного числа субъектов или пациентов исследования, получивших лечение в каждой лечебной группе. Приводятся данные по фактическому количеству включенных субъектов исследования в открытых или завершенных клинических исследованиях и (или) оценка, основанная на способе рандомизации для слепых исследований.

18. Раздел оценка количества субъектов, подвергшихся воздействию исследуемого препарата РОБ, содержит информацию об общем количестве субъектов, подвергшихся воздействию - кумулятивном воздействии, в клинических исследованиях и при терапевтическом применении. Требования по представлению информации в данном разделе включают следующее: данные представляются в табличной форме; в случае наличия существенных различий между клиническими исследованиями в отношении исследуемой дозы, способа введения, исследуемой популяции, данные в таблице соответствующим образом описываются, либо представлены в виде отдельных таблиц; если сводные таблицы серьезных нежелательных явлений представлены отдельно по каждому исследуемому показанию, данные по оценке воздействия также группируются по исследуемым показаниям; в случае наличия существенных расхождений по времени кумулятивного воздействия между клиническими исследованиями или исследуемым препаратом и препаратом сравнения, данные по оценке воздействия рекомендуется

представлять в условных единицах "субъект-промежуток времени" - человеко-днях, человеко-месяцах или человеко-годах; данные по воздействию на здоровых добровольцев, в особенности при изучении однократного назначения могут представляться отдельно ввиду их меньшей значимости для оценки профиля безопасности; для зарегистрированных лекарственных препаратов, которые находятся в программе клинической разработки, используется менее точный подход в оценке кумулятивного воздействия в ходе клинических исследований в случае многолетнего терапевтического применения и (или) применения по многочисленным показаниям, спонсор комментирует такие случаи.

19. Обобщенная оценка количества субъектов, подвергшихся воздействию исследуемого препарата. в ходе выполнения программы клинической разработки Подраздел включает в табличной форме следующую информацию: общее число субъектов в продолжающихся и в завершенных клинических исследованиях; количество субъектов клинических исследований, получивших исследуемый препарат, плацебо и (или) препараты сравнения, начиная с МДОРЛП - в случае слепых продолжающихся исследований число субъектов оценивается исходя из используемого метода рандомизации; кумулятивное количество субъектов клинических исследований, подвергшихся воздействию исследуемого препарата по возрастным группам, полу, расовой принадлежности, при наличии данных; демографические характеристики по отдельным исследованиям особой важности (ключевые исследования III фазы).

В подразделе приводится указание и обоснование использованного метода оценки обобщенного (кумулятивного) воздействия, а также ограничения данного метода.

20. В случае, если исследуемый препарат зарегистрирован на территории какой-либо страны (стран), спонсором включаются в отчет данные по оценке кумулятивного воздействия на пациентов по результатам пострегистрационного применения, основанные на данных последнего ПОБ или иных источниках данных с указанием и обоснованием использованного метода оценки воздействия.

21. Раздел данные в виде структурированных списков и обобщенных - кумулятивных таблиц РОБ содержит структурированные списки серьезных нежелательных реакций, зарегистрированных спонсором за отчетный период, и обобщенные табличные данные по серьезным нежелательным явлениям, которые были зарегистрированы спонсором с МДОРЛП (таблицы включают все СНЯ, а не только СНР для исследуемого препарата и препаратов сравнения). Источником данных в списках и таблицах с раскрытыми рандомизационными кодами могут быть завершенные клинические исследования, а также индивидуальные случаи, в которых была выполнено раскрытие кода рандомизации по причинам, обусловленным безопасностью субъекта исследования. Спонсоры не раскрывают рандомизационные коды с целью подготовки РОБ.

По усмотрению спонсора для облегчения восприятия и понимания информации в разделе используется графическое отображение определенных аспектов данных по нежелательным реакциям.

В целом, таблицы СНЯ включают только те термины, которые были использованы для классификации серьезности; таблицы не включают несерьезные нежелательные явления.

Определенные нежелательные явления могут быть исключены из структурированных списков и обобщенных табличных данных, однако по всем сделанным исключениям предоставляются объяснения в отчете. К числу таких нежелательных явлений относятся нежелательные явления, определяемые протоколом клинического исследования как не требующие сбора и ввода данных в базу данных по безопасности, а также являющиеся составляющими конечных точек оценки эффективности летальные исходы, обусловленные прогрессированием основного заболевания, в клинических исследованиях с участием пациентов со злокачественными новообразованиями.

22. В подразделе справочная информация указывается версия использованного для кодирования терминологического словаря и название документа с номером его версии, который использовался в качестве справочной информации по безопасности для определения предвиденности при составлении табличных данных, где это требуется в соответствии с законодательством Республики Казахстан.

23. В подразделе структурированный список серьезных нежелательных реакций за отчетный период приводится краткое описание принципа включения серьезных нежелательных реакций в список, сами списки серьезных нежелательных реакций, зарегистрированных при проведении клинических исследований за отчетный период, приводятся в приложении к РОБ. Не нужно использовать этот раздел для анализа серьезных нежелательных реакций или выводов. Структурированные списки представляют информацию по всем серьезным нежелательным реакциям (по ослепленным случаям и случаям с раскрытым кодом лечения) из клинических исследований спонсора в отчетный период. Данные в списках группируются первично по клиническим исследованиям и затем по органо-функциональным классам.

В структурированные списки случаи по каждому отдельному субъекту исследования включают единожды вне зависимости от количества терминов серьезных нежелательных реакций, включенных в описание случая. Если у субъекта исследования развилось более одной серьезной нежелательной реакции, они перечисляются в описании одного случая под названием наиболее серьезной нежелательной реакции - жалобы, симптома или диагноза, согласно оценке спонсора. Если у субъекта исследования развились различные серьезные нежелательные реакции в разное время

на протяжении клинического исследования (с интервалом более недели) данные серьезные нежелательные реакции перечисляются отдельно, и субъект включается в структурированный список более одного раза.

Информация по серьезным нежелательным реакциям в структурированных списках включает следующие данные:

1) идентификационный номер клинического исследования; идентификационный номер субъекта исследования;

2) идентификационный номера сообщения о серьезной нежелательной реакции по базе данных спонсора;

3) страна выявления серьезной нежелательной реакции; возраст и пол субъекта исследования;

4) указание группы лечения или указание, что данные ослепленные, если не выполнялось раскрытие рандомизационного кода;

5) доза и длительность назначения исследуемого препарата, лекарственная форма и способ введения;

6) дата начала и (или) время от начала приема до развития серьезной нежелательной реакции;

7) даты начала и окончания назначения исследуемого препарата и (или) оценка продолжительности лечения;

8) название или описание серьезной нежелательной реакции - при использовании Медицинского словаря терминологии регулятивной деятельности (MedDRA) следует указывать предпочтительный термин;

9) исход нежелательной реакции (разрешилось, летальный исход, улучшение, разрешилось с остаточными явлениями, неизвестно) в этом пункте следует указывать исход нежелательной реакции у пациента, в случае нескольких нежелательных реакций указывается наихудший исход;

10) оценка причинно-следственной взаимосвязи в случае расхождения во мнениях спонсора и исследователя;

11) сопутствующие лекарственные препараты, если подозревается их прямая связь с нежелательной реакцией или лекарственное взаимодействие; показания, по которым назначался подозреваемый лекарственный препарат;

12) результаты отмены и повторного назначения исследуемого препарата при наличии таковых сведений. Обобщенная информация о выявленных серьезных нежелательных реакциях включает данные слепых и открытых клинических исследований.

24. В подразделе обобщенные табличные данные о выявленных серьезных нежелательных явлениях делается отсылка к приложению с обобщенными - кумулятивными табличными данными по выявленным серьезным нежелательным явлениям, полученными спонсором клинических исследований за период от МДОРЛП

до даты окончания сбора, данных текущего РОБ. В случае отсутствия какой-либо части данных делается пояснение причины. Обобщенные табличные данные о выявленных серьезных нежелательных явлениях приводятся в приложении и формируются с разделением по органо-функциональным классам, по исследуемым препаратам, а также по препаратам сравнения. Если это представляется целесообразным, данные могут быть сгруппированы по отдельным протоколам исследований, показаниям, способам введения или иным категориям. Обобщенная информация о выявленных серьезных нежелательных явлениях включает данные слепых и открытых клинических исследований.

Параграф 7. Важные данные, полученные в ходе клинических исследований за отчетный период

25. В подразделе завершенные клинические исследования РОБ в кратком обобщенном виде спонсором приводится информация по новым клинически важным данным, полученным по результатам завершившихся за отчетный период клинических исследований. Информация включает данные, которые подтвердили либо опровергли ранее выявленные важные аспекты профиля безопасности, а также данные по выявленным новым сигналам по безопасности.

26. В подразделе продолжающиеся клинические исследования РОБ в кратком обобщенном виде спонсором приводится информация по клинически важным данным, выявленным в ходе проведения еще не завершившихся клинических исследований, при проведении промежуточного анализа данных или в результате раскрытия рандомизационных кодов при развитии нежелательных реакций. Информация включает данные, которые подтвердили либо опровергли ранее выявленные важные аспекты профиля безопасности, а также данные по выявленным новым сигналам по безопасности.

27. В разделе длительное последующее наблюдение включается информация о результатах длительного последующего наблюдения за субъектами клинического исследования после завершения участия в клиническом исследовании. После завершения программы разработки длительное последующее наблюдение остается единственным продолжающим видом деятельности, в ходе которого получается информация для РОБ. В этом случае только в данном разделе РОБ будет представляться новая информация.

28. В подраздел иное терапевтическое применение исследуемого препарата включаются клинически важные данные по безопасности, которые были получены при проведении спонсором специальных протоколов исследований, в ходе которых выполняется организованный сбор и представление информации о нежелательных реакциях (программы расширенного доступа, программы использования в связи с исключительными обстоятельствами из соображений сострадания, программы

сострадательного доступа, программы индивидуального доступа по запросу врача и иные).

29. Если исследуемый препарат разрабатывается также как компонент фиксированной комбинации или многокомпонентных режимов терапии, в подразделе новые данные по безопасности комбинированной терапии РОБ по отдельному компоненту приводятся данные по важной информации по безопасности, полученной при оценке назначения исследуемого препарата в составе комбинации лекарственных препаратов. Если РОБ составляется для комбинированной терапии или фиксированной комбинации, в этот подраздел следует включать информацию по безопасности, полученную из исследований отдельных компонентов.

30. В раздел данные по безопасности, полученные в ходе неинтервенционных исследований, включается обобщающая информация по безопасности, полученная спонсором за отчетный период в результате проведения неинтервенционных исследований (наблюдательных исследований, эпидемиологических исследований, регистров и программ активного мониторинга).

31. В раздел данные по безопасности, полученные в ходе других клинических исследований включается обобщающая информация по безопасности, полученная спонсором за отчетный период в результате проведения иных исследований (анализа сводных данных или мета-анализа рандомизированных клинических исследований, данных по безопасности, предоставленных партнерами по разработке исследуемого препарата) либо исследователями, являющихся инициаторами проведения клинического исследования.

32. В случае если исследуемый препарат зарегистрирован на территории какой-либо страны, в разделе данные по безопасности, полученные в ходе пострегистрационного применения, представляется краткая обобщенная информация по основным данным по безопасности, которые были получены в ходе пострегистрационного применения и стали доступны спонсору в отчетном периоде. Особое внимание следует уделить тем данным, которые явились основанием для внесения изменений в инструкцию по медицинскому применению, БИ, информированное согласие или план управления рисками. Данные по безопасности в разделе включают результаты применения как в соответствии с инструкцией по медицинскому применению, так и применения по незарегистрированным показаниям - "вне инструкции", результаты ошибок назначения, случаи передозировки, развития зависимости, применения у особых групп пациентов (у беременных женщин).

33. В разделе данные доклинических исследований приводятся обобщенные данные по наиболее важным сведениям по безопасности, полученным за отчетный период по результатам проведенных или продолжающихся доклинических исследований внутри живого организма (in vivo) и вне живого организма (in vitro) (исследования канцерогенности, репродуктивной токсичности, иммунотоксичности). Оценка влияния

доклинических данных на клиническую безопасность выполняется в "Обобщенной оценке профиля безопасности исследуемого препарата".

34. В раздел литературные данные в обобщенном виде включаются новые и важные данные по безопасности, имеющие отношение к исследуемому препарату, которые опубликованы в научной литературе, включены в неопубликованные монографии, были представлены на научных конференциях, либо опубликованы в виде абстрактов и стали доступны спонсору в отчетный период. Данный раздел включает данные клинических и доклинических исследований, а также данные по соединениям аналогичного класса. Спонсор представляет копии абстрактов по данному разделу.

35. Спонсор представляет единый РОБ. Если спонсор готовит несколько РОБ для одного исследуемого препарата (по различным показаниям, программам разработки, лекарственным формам), в разделе другие РОБ приводится в обобщенном виде важная информация по безопасности из других РОБ, если она уже не представлена в других разделах настоящего РОБ. В разделе представляются обобщенные данные за отчетный период, по значимым сведениям, по безопасности, включенными в РОБ, предоставленные другими спонсорами, выполняющими клинические исследования того же исследуемого препарата, в случае их наличия.

36. В разделе данные по недостаточной терапевтической эффективности суммируются данные, которые свидетельствуют о недостаточной эффективности исследуемого препарата, либо его меньшей эффективности по сравнению с используемой для лечения серьезных и жизнеугрожающих заболеваний терапией (большее количество нежелательных сердечно-сосудистых явлений в исследовании нового антиагрегантного средства при лечении острого коронарного синдрома) и отражают повышенный риск для субъектов исследования.

37. В разделе иные данные по безопасности, выявленные в ходе клинических исследований, приводится дополнительная информация по безопасности:

1) обобщенные табличные данные по серьезным нежелательным реакциям. В подразделе приводится информация по всем серьезным нежелательным реакциям путем указания общего количества серьезных нежелательных реакций по органо-функциональному классу, терминологическим наименованиям нежелательных реакций и группе лечения. Следует выделить непредвиденные нежелательные реакции;

2) список субъектов клинических исследований, которые умерли в течение отчетного периода. В подразделе приводится информация по субъектам клинических исследований, которые умерли в ходе проведения клинических исследований, которая включает следующие данные: идентификационный номер случая летального исхода, назначенное лечение сохраняется ослепление, причина смерти по каждому субъекту исследования. Все аспекты профиля безопасности, определяемые по результату обзора данных по летальным исходам, надлежащим образом отражаются в разделе обобщенной оценки профиля безопасности исследуемого препарата РОБ;

3) список субъектов клинических исследований, которые были исключены из клинических исследований в связи с развитием нежелательных явлений в течение отчетного периода. В подразделе приводится информация по субъектам исследований, которые были исключены из исследований в связи с развитием нежелательных явлений в течение отчетного периода, вне зависимости от установления взаимосвязи с назначением исследуемого препарата. Все аспекты профиля безопасности, определяемые по результату обзора данных по выбытию из клинических исследований, надлежащим образом отражаются в разделе обобщенной оценки профиля безопасности исследуемого препарата РОБ;

4) существенные поправки в протоколы клинических исследований фазы I. В разделе описываются существенные изменения в протоколах клинических исследований фазы I, сделанные на протяжении отчетного периода, если они ранее не представлялись как поправки к протоколу;

5) существенные изменения процесса производства. Раздел включает краткое описание существенных изменений процесса производства или микробиологических изменений, если таковые имелись, произошедших за отчетный период, с отражением оценки их потенциального влияния на аспекты профиля безопасности в разделе обобщенной оценки профиля безопасности исследуемого препарата РОБ;

6) описание общего исследовательского плана на предстоящий год. В разделе приводится краткое описание исследовательского плана, заменяющего план исследования за предшествующий год.

38. Раздел данные, полученные после даты окончания сбора данных РОБ включает обобщенную информацию по потенциально важным данным по безопасности, которые были выявлены после даты окончания сбора данных, но в период подготовки данного РОБ. Потенциально важные данные включают, но не ограничиваются, клинически значимыми новыми сообщениями, важными данными по последующему наблюдению, важными данными доклинических исследований, любыми мерами, принятыми спонсором, уполномоченным органом или Независимой группой по мониторингу данных в связи с изменениями профиля безопасности. Сведения, включенные в данный раздел, учитываются в разделе обобщенной оценки профиля безопасности исследуемого препарата РОБ.

39. В разделе обобщенная оценка профиля безопасности исследуемого препарата приводится обобщенная оценка профиля безопасности исследуемого препарата с объединенным анализом всех имеющих отношение новых клинических, доклинических, эпидемиологических данных, полученных на протяжении отчетного периода, с сопоставлением с прежними сведениями по профилю безопасности исследуемого препарата. Для зарегистрированных лекарственных препаратов оценка включает клинически значимые данные пострегистрационного мониторинга. В разделе не дублируется информация, включенная в предыдущие разделы отчета, однако дается

интерпретация новой информации по безопасности и оценка ее влияния на исследуемую популяцию и программу разработки исследуемого препарата. Предоставляется отдельная оценка по направлениям терапевтического применения, путям введения, лекарственным формам и (или) показаниям к применению.

40. При оценке риска особое внимание уделяется интерпретации данных по новым идентифицированным проблемам по безопасности или значимой новой информации по безопасности. Представляется оценка следующих аспектов профиля безопасности, в случаях, когда это применимо:

1) новые выявленные аспекты профиля безопасности в виде детального описания нежелательных явлений или реакций, связанных с применением исследуемого препарата, изменение лабораторных параметров; факторы риска; взаимосвязь с дозами и продолжительностью лечения;

2) обратимость осложнений; факторы, которые могут быть полезны для прогнозирования или предотвращения нежелательных реакций);

3) значимые изменения в характеристике ранее зарегистрированных нежелательных реакций (повышение ожидаемой частоты или степени тяжести, утяжеление исходов, установление групп риска развития осложнений);

4) симптомы, жалобы, лабораторные изменения, характерные для новых или ранее идентифицированных клинически значимых видов токсичности, таких как гепатотоксичность, кардиотоксичность, включая удлинение интервала QT и результаты специальных исследований QT/QTc (корригированный интервал QT), миелотоксичность, нефротоксичность, легочная токсичность, нейротоксичность, иммуногенность и реакции гиперчувствительности;

5) летальные исходы нежелательных явлений;

6) остановка клинического исследования по причине развития нежелательных явлений, включая изменения лабораторных параметров или результатов обследований;

7) взаимодействия с лекарственными препаратами и иные взаимодействия;

8) важные данные по безопасности, полученные в доклинических исследованиях;

9) аспекты производственного процесса, которые могут оказать влияние на профиль безопасности;

10) недостаточная терапевтическая эффективность, если она представляет дополнительный риск для субъектов клинического исследования;

11) наличие дополнительного риска для особых популяционных групп (пожилые пациенты, дети, пациенты с нарушением функции печени или почек) либо иные группы риска (субъекты с медленным или быстрым метаболизмом);

12) воздействие в период беременности и лактации и его исходы;

13) аспекты безопасности при длительном применении;

14) данные по клинически значимым ошибкам применения лекарственного препарата;

15) данные по отсутствию приверженности пациентов лечению;

16) случаи передозировки и ее коррекции;

17) случаи неправильного употребления и злоупотребления;

18) аспекты безопасности, связанные с процедурами, предусмотренными протоколом клинического исследования (бронхоскопия, биопсия, установка центрального венозного катетера) либо с проведением или дизайном клинического исследования (недостаточный мониторинг субъектов исследования, слишком длительный период без активной терапии);

19) потенциальный риск значимых новых данных по безопасности, выявленных для другого соединения аналогичного класса.

41. В подразделе оценка соотношения польза-риск представляется краткое заключение по оценке соотношения совокупного риска, установленного по результатам анализа обобщенных - кумулятивных данных по безопасности, и ожидаемой эффективности (пользы). Следует сделать указание, насколько изменилась оценка соотношения польза-риск исследуемого препарата по сравнению с предшествующим отчетом по безопасности. Данный раздел не предназначен для детальной оценки соотношения польза-риск исследуемого препарата.

42. В разделе обобщенная информация о важных рисках представляется краткая обобщенная информация о важных рисках в форме перечня важных идентифицированных и потенциальных рисков. К числу важных рисков относятся те риски, которые могут привести к дополнительному внесению мер предосторожности, особых указаний или противопоказаний в инструкцию по медицинскому применению. Данные риски могут включать характерные для определенной молекулярной структуры токсические эффекты или проблемы по безопасности, выявленные по результатам накопления данных доклинических и клинических исследований. Каждый из рисков подвергается ежегодной переоценке с анализом всех имеющихся на текущий момент объединенных данных и знаний, при этом особое внимание следует уделить новым данным по безопасности, полученным за отчетный период. Степень детализации описания зависит от стадии разработки лекарственного препарата: на ранних стадиях разработки в обобщенную информацию по важным рискам включается описание индивидуальных случаев, на более поздних этапах, по мере накопления знаний, информация по рискам носит менее детализированный характер.

Риски, которые были полностью описаны или отвергнуты, остаются в обзоре в виде краткого описания, находки из токсикологических исследований или из ранних клинических исследований, которые не были подтверждены более поздними клиническими данными.

Информация по данному разделу представлена в форме описания или в форме таблиц.

43. Заключение содержит краткое описание всех изменений в имеющихся знаниях по эффективности и безопасности исследуемого препарата, которые произошли за отчетный период и повлияли на оценку, сделанную в предшествующем отчете по безопасности. Заключение включает указание действий, которые были предприняты или планируются с целью надлежащего отражения выявленных новых аспектов профиля безопасности в программе клинической разработки исследуемого препарата.

44. РОБ содержит следующие приложения:

1) брошюра исследователя;

2) кумулятивная таблица существенных запросов со стороны уполномоченного органа;

3) статус выполнения продолжающихся и завершенных клинических исследований;

4) кумулятивные таблицы по демографическим данным;

5) структурированные списки по серьезным нежелательным реакциям, выявленным за отчетный период;

6) кумулятивные табличные данные о выявленных серьезных нежелательных явлениях;

7) научные абстракты (если применимо).

РОБ содержит следующие приложения:

1) кумулятивные табличные данные по всем серьезным нежелательным реакциям;

2) список субъектов клинических исследований, которые умерли в течение отчетного периода;

3) список субъектов клинических исследований, которые были исключены из клинических исследований в течение отчетного периода;

4) существенные изменения протоколов клинических исследований I фазы;

5) существенные изменения процесса производства;

6) описание общего плана исследований на предстоящий год.

Примеры таблиц и заголовков таблиц по перечням данных по клиническим исследованиям

Таблица 1. Статус продолжающихся и завершенных клинических исследований.

Обзор продолжающихся клинических исследований [Исследуемый препарат]

Идентификационный номер клинического исследования	Фаза	страна	Название исследования	Дизайн исследования	Режим дозирования	Исследуемая популяция	ПВПП†	Планируемое включение	Воздействие на субъектов исследования‡

† ПВПП - первый визит первого пациента

‡ На основании общего количества субъектов исследования по состоянию на [дату] и применяемой схемы рандомизации

Обзор завершенных за отчетный период исследований [Исследуемый препарат]

Идентификационный номер клинического исследования	Фаза	Страна	Название исследования	Дизайн исследования	Режим дозирования	Исследуемая популяция	Воздействие на субъектов (пациентов) по группам лечения (М/Ж)

Таблица 2. Оценка общего количества субъектов, подвергшихся воздействию исследуемого препарата - оценка кумулятивного воздействия.

Оценка общего количества субъектов, подвергшихся воздействию исследуемого препарата, на основании фактических данных из завершенных клинических исследований и оценке по методу рандомизации из продолжающихся клинических исследований.

Лечение	Число субъектов
Лекарственный препарат	
Препарат сравнения	
Плацебо	

Таблица 3. Оценка общего количества субъектов, подвергшихся воздействию исследуемого препарата, на основании данных завершенных клинических исследований по возрасту и полу*

	Число субъектов		
Возрастная группа	Мужчины	Женщины	Итого

* Данные завершенных клинических исследований по состоянию на [дата]

Таблица 4. Оценка общего количества субъектов, подвергшихся воздействию исследуемого препарата, на основании данных завершенных клинических исследований по расовой принадлежности

Раса	Число субъектов исследования
Азиатская	
Африканская	
Европейская	
Иная	
Неизвестно	
Итого	

* Данные завершенных клинических исследований по состоянию на [дата]

Таблица 5. Примеры заголовков, обобщенных данных о серьезных нежелательных реакциях - СНР

Структурированный перечень серьезных нежелательных реакций

ИН* клинического	ИН* сообщения о СНР				Дата начала реакции ‡	Подозреваемый лекарстве	Сут. доза Способ введения	Даты начала и	

исследования	†/ ИН* субъекта исследования †	Страна Возраст Пол	Описание СНР	Исход	Период от начала приема до начала реакции ‡	нный/ исследуемый препарат	Лекарственная форма	окончания лечения Продолжительность лечения	Комментарии

*ИН - идентификационный номер

† Исследование/центр/пациент

‡ Только для первичных сообщений о СНР

Таблица 6. Примеры обобщенных - кумулятивных табличных данных по серьезным нежелательным явлениям

Обобщенная таблица по серьезным нежелательным явлениям - СНЯ

Органо-функциональный класс	Общее количество по состоянию до 31 декабря 2009 года			
Предпочтительный термин	[Исследуемый препарат]	Ослепленный препарат	Препарат сравнения	Плацебо
Исследования	18	4	7	2
Повышение активности аланинаминотрансферазы	9	2	4	1
Повышение активности аспартатаминотрансфераз	9	2	3	1
Нарушения со стороны нервной системы	2	2	4	7
Синкопальное состояние	2	2	4	7

Приложение 2
к Стандарту надлежащей
клинической практики (GCP)

Структура и содержание отчета о клиническом исследовании

1. Настоящая структура отчета о клиническом исследовании является обобщенной. Она пригодна для описания исследования любого терапевтического, профилактического или диагностического средства, проведенного на пациентах (здоровых добровольцах). В структуре отчета производят интегрированное представление клинического и статистического описания результатов, представления и анализа данных в виде единого отчета, включающего таблицы и рисунки в основном тексте, или в конце текста. Приложения к такому отчету включают: протокол, образцы индивидуальных регистрационных карт, информацию, связанную с исследователями, информацию, связанную с исследуемым препаратом (экспериментальным препаратом),

включая препараты сравнения, техническую статистическую документацию, соответствующие публикации, списки данных по пациентам и технические статистические данные, такие как выводы, промежуточные расчеты, анализы и заключения на основе компьютерных данных. Несмотря на то, что приложение в основном относится к исследованиям, эффективности и безопасности, основные принципы составления отчета и его структура могут использоваться при подготовке отчетов по разным видам исследований (клинико-фармакологическим исследованиям). В зависимости от специфики и значимости таких исследований составляется менее детализированный отчет.

2. Настоящее приложение предназначено для оказания помощи спонсорам в составлении отчета, который будет являться полным, лишенным двусмысленности, хорошо сформированным и простым для последующего рассмотрения и оценки. В отчете содержится четкое объяснение того, как были выбраны критические особенности дизайна исследования, и достаточно информации о плане, методе и ходе проведения исследования, чтобы не было никакой двусмысленности в том, как было проведено исследование. В отчете и его приложениях также содержится достаточно индивидуальных данных пациентов, в том числе демографических и исходных данных, и деталей описаний аналитических методов, чтобы допустить возможность повторного воспроизведения уполномоченными органами критических анализов. Кроме того, особенно важно, чтобы все анализы, таблицы и цифры, в тексте или как часть таблицы, имели четкую идентификацию группы пациентов, по которым они были составлены.

В зависимости от процедуры рассмотрения уполномоченными органами, для неконтролируемых исследований или некоторых других исследований, не предназначенных для оценки эффективности, приемлемы сокращенные отчеты. По контролируемому исследованию безопасности отчет всегда составляется в полном объеме. Сокращенные отчеты используют обобщенные данные, или являются отчетами , из которых удалены отдельные разделы, не предназначенные для установления эффективности, разделы по неэффективным или неудачным тестам. Аналогичное положение применимо для контролируемых исследований, посвященных изучению показаний для применения препарата, явно несвязанных с теми, по которым подается заявка на регистрацию, а также для преждевременно прекращенных исследований. Тем не менее, в этих случаях включается полное описание аспектов безопасности. Если представляется сокращенный отчет, в нем отражается достаточно информации о плане и результатах исследования для того, чтобы экспертная организация определила необходимость полного отчета. Если возникает вопрос относительно того, какие отчеты необходимы, получают предварительную консультацию уполномоченных органов.

При подробном описании того, как было проведено исследование, допускается повторение его описания в рабочей версии протокола. Однако в ряде случаев

допускается представлять методику исследования более кратко в виде отдельного раздела. В каждом разделе, описывающем план и ход проведения исследования, особенно важно указать особенности исследования, которые недостаточно полно описаны в протоколе, и определить, каким образом проводимое исследование отличалось от протокола, и обсудить статистические методы и анализы, используемые для обоснования данных отклонений от запланированного протоколом.

Полный интегрированный отчет каждого исследования включает максимально подробное изложение отдельных побочных эффектов или аномальных данных лабораторных исследований, но они пересматриваются в рамках общего анализа безопасности всех имеющихся данных при любой подаче досье.

В отчете содержатся демографические и другие потенциально значимые прогностические характеристики исследуемой популяции, а, в случае если исследование достаточно масштабное, представляются данные по демографическим и другим показателям подгруппы, таким образом, чтобы установить возможные различия в эффективности или безопасности. Однако, чаще всего, реакция подгруппы пациентов рассматривается в рамках укрупненной базы данных, используемой в общем статистическом анализе.

Под перечнями данных, запрашиваемыми в рамках отчета (обычно в виде приложения), понимают те из них, которые необходимы для подтверждения основных (критических) видов статистического анализа. Перечни данных, которые являются частью отчета, представляются в удобной форме для использования рецензентом, проводящим экспертную оценку отчета. Таким образом, несмотря на то, что желательно включать как можно больше переменных в один список, чтобы ограничить объем информации, это не приводит к снижению ясности (понятности) представляемых данных. Не допускается, чтобы избыток данных сопровождался чрезмерным использованием символов вместо слов или хорошо понятных (общепринятых профессиональных) сокращений, или приводил к представлению изображений в слишком малом для восприятия масштабе. В этом случае предпочтительнее составлять несколько списков данных.

Данные представляются в отчете с различными уровнями детализации:

для иллюстрации важных моментов в текст могут быть помещены числовые данные и таблицы общего характера, отображающие наиболее значимые для данного исследования демографические показатели, показатели эффективности и безопасности;

все прочие сводные показатели, таблицы и перечни демографических данных, показатели эффективности и безопасности;

индивидуальные данные пациентов по отдельным подгруппам представляются в виде перечней данных;

все индивидуальные данные пациентов.

В любой таблице, графике или перечне данных, расчетные или производные показатели, если они используются, однозначно и ясно идентифицируются. При этом приводятся подробные разъяснения того, каким образом были рассчитаны или получены данные значения, и какие были сделаны основные предположения.

Приведенные ниже указания являются максимально детализированными и предназначены для напоминания заявителю о максимальном объеме информации, которая им приводится в отчете таким образом, чтобы после ее представления свести к минимуму запросы дополнительных данных. Тем не менее, в каждом частном случае требования к представлению и (или) анализу данных зависят от конкретной ситуации, изменяются с течением времени, отличаются в зависимости от класса изучаемых препаратов, различаются в разных регионах, и не могут быть описаны в общих чертах в данном документе. Поэтому, при подготовке отчетов используют конкретные клинические руководства и обсуждают представление данных и анализов с уполномоченным органом.

В каждом отчете рассматриваются все приведенные ниже разделы (за исключением случаев, когда они совершенно неуместны), хотя определенная последовательность и группировка разделов меняется, если для определенного исследования альтернативный порядок является более логичным. Некоторые данные в приложениях отражают специальные требованиями отдельных уполномоченных органов, и представляются только в соответствующих случаях. При этом требуется соответствующая нумерация разделов.

В случае крупномасштабных исследований, некоторые положения настоящего приложения являются неприменимыми. При планировании и при составлении отчетов о таких исследованиях рекомендуется связаться с уполномоченными органами для обсуждения соответствующего формата отчета.

Положения настоящего приложения следует использовать в сочетании с другими документами, регламентирующими проведение клинических исследований и представление результатов о них.

Титульная страница

Резюме (краткое описание клинического исследования).

Содержание отчета по данному клиническому исследованию.

Перечень сокращений и определение терминов.

Этические вопросы.

Исследователи и административная структура исследования.

Введение.

Цель и задачи исследования.

План исследования.

Общий дизайн и план-описание исследования.

Обоснование дизайна исследования, в том числе выбора контрольных групп.

Выбор изучаемой популяции.

Лечение.

Данные эффективности и безопасности.

Контроль качества данных (включая сертификат аудита, если проводился).

Предусмотренные протоколом статистические методы и определение размера выборки.

Изменения в ходе проведения исследования или в запланированном анализе.

Информация о субъектах исследования.

Распределение субъектов по группам.

Отклонения от протокола.

Оценка эффективности.

Группы анализируемых данных.

Демографические и (или) другие исходные характеристики.

Показатели оценки соблюдения режима лечения.

Результаты оценки эффективности и таблицы по индивидуальным данным пациентов.

Оценка безопасности.

Продолжительность воздействия.

Нежелательные явления.

Смерть, другие серьезные нежелательные явления, а также серьезные нежелательные реакции.

Оценка клинико-лабораторных показателей.

Параметры жизненно важных функций организма, данные объективного исследования и другая информация обследования, которая касается вопросов безопасности.

Заключение о безопасности.

Обсуждение и общее заключение.

Таблицы, рисунки, графики, на которые даны ссылки, но которые не вошли в текст отчета.

Список литературы.

Приложение 1 к Структуре и содержанию отчета о клиническом исследовании Стандарта надлежащей клинической практики (GCP)

Форма

Резюме (краткое описание клинического исследования)

	Отдельная таблица исследования, относящаяся к части досье	(Поле используется только

Наименование спонсора (компании):	Том: Страница:	уполномоченными органами)
Наименование готового препарата		
Наименование активного ингредиента:		
Название исследования:		
Исследователи:		
Клиническая база(ы):		
Публикация (ссылка):		
Исследуемый период (года): (дата начала набора) (дата последнего визита)	Фаза разработки:	
Цели:		
Методология:		
Число пациентов (запланированное и проанализированное):		
Диагноз и основные критерии для включения:		
Исследуемый препарат, доза и способ применения, номер серии:		
Продолжительность лечения:		
Препарат сравнения, доза и способ применения, номер серии:		

Наименование спонсора (компании):	Отдельная таблица исследования, относящаяся к части досье Том: Страница:	(Поле используется только уполномоченными органами)	
Наименование готового препарата:			
Наименование активного ингредиента:			

Критерии оценки: Эффективность: Безопасность:	
Статистические методы:	
КРАТКИЙ ОБЗОР - ВЫВОДЫ РЕЗУЛЬТАТЫ ОЦЕНКИ ЭФФЕКТИВНОСТИ: РЕЗУЛЬТАТЫ ОЦЕНКИ БЕЗОПАСНОСТИ: ЗАКЛЮЧЕНИЕ: Дата отчета:	

Приложение 2 к Структуре и содержанию отчета о клиническом исследовании Стандарта надлежащей клинической практики (GCP)
Форма

Подписи главного исследователя или исследователя-координатора

ПОДПИСЬ(И) ГЛАВНОГО ИССЛЕДОВАТЕЛЯ
ИЛИ ИССЛЕДОВАТЕЛЯ-КООРДИНАТОРА

ИЛИ ОТВЕТСТВЕННОГО МЕДИЦИНСКОГО СПЕЦИАЛИСТА СО СТОРОНЫ СПОНСОРА

_____

НАЗВАНИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ: .....

ИСПОЛНИТЕЛЬ(И) ИССЛЕДОВАНИЯ: .....

Прочил (-а) настоящий отчет и, основываясь на моем знании данного исследования, настоящим подтверждаю, что в нем правильно изложены процедуры проведения и результаты исследования.

ИССЛЕДОВАТЕЛЬ: _____ ПОДПИСЬ(-И) _____

ИЛИ ОТВЕТСТВЕННЫЙ
МЕДИЦИНСКИЙ СПЕЦИАЛИСТ
СПОНСОРА

ВЛАДЕЛЕЦ ОТЧЕТА: _____

ДАТА: _____

Приложение 3 к Структуре и содержанию отчета о клиническом исследовании Стандарта надлежащей клинической практики (GCP)
Форма

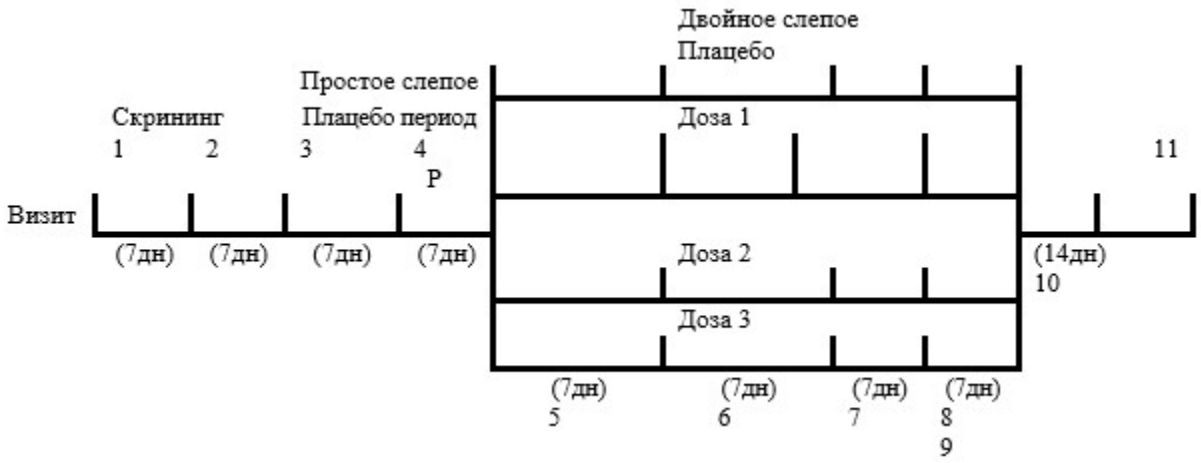
План клинического исследования и график оценки

Недели Визит	-2 (-3) 1		0 2	3 3	6 4	9 5	12 6
Тест с физической нагрузкой 24 ч Медицинский анамнез Физикальное обследование ЭКГ Лабораторн. исследования Нежелательные явления 1 - 14-20 дней после визита 1 2 - 1-7 дней после первого дня	 X X X X	X1	 X2 X	 X X	 X X	 X X	X X X

теста с физической нагрузкой							X X

Приложение 4 к Структуре и содержанию отчета о клиническом исследовании Стандарта надлежащей клинической практики (GCP)
Форма

Дизайн клинического исследования и график его оценки

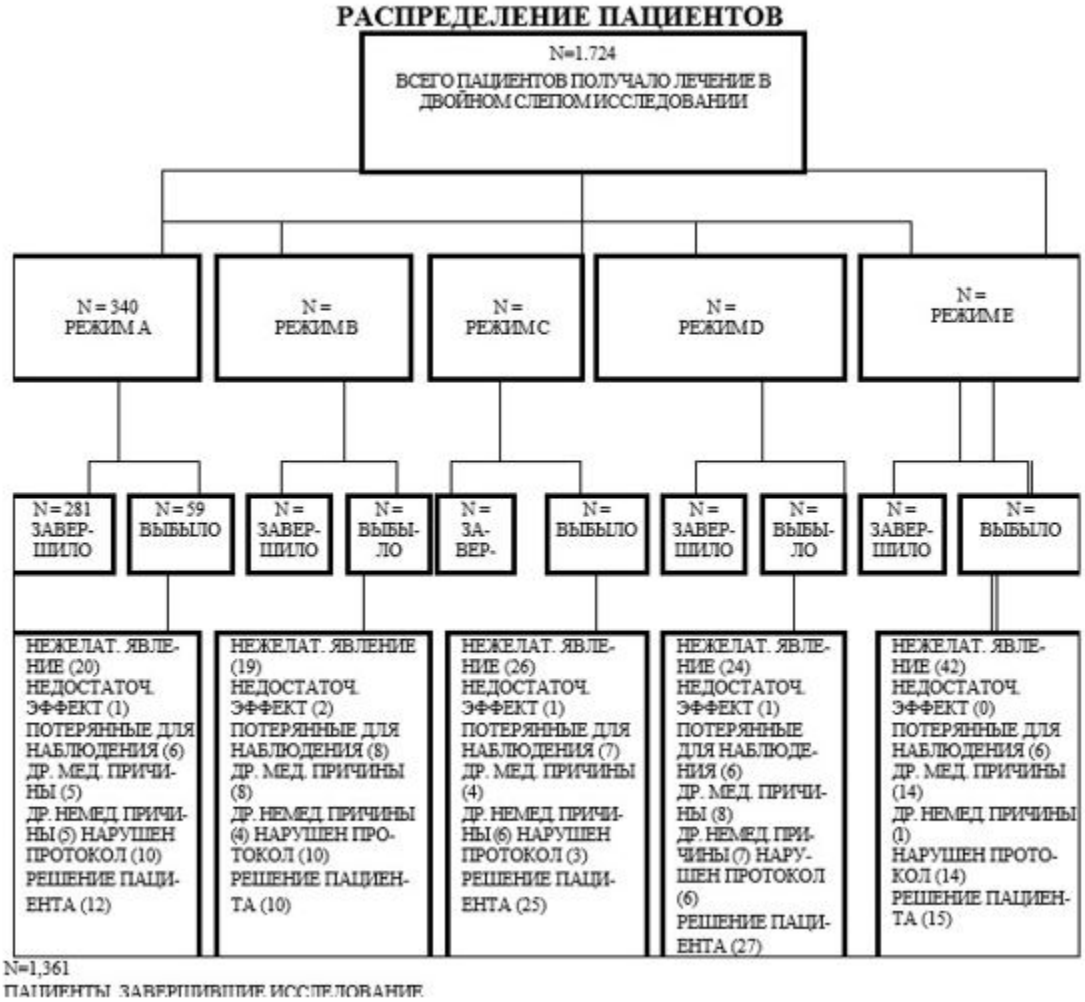


Оценка	Скрининг	Вводный	Исходный	Лечение				Наблюдение		
Неделя	-2	-1	0	1	2	3	4	5	6	7
Инф. согласие	X									
Анамнез	X									
Физик.обслед.	X									X
Эффективность:										
Первич. Переменная	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Вторич. переменная	X	X	X	X		X			X	X
Безопасность:										
Нежелат. явлен.	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Лаборат. тесты	X	X	X			X		X	X	

Масса тела	X		X						X	X

Приложение 5 к Структуре и содержанию отчета о клиническом исследовании Стандарта надлежащей клинической практики (GCP)

Форма



Распределение пациентов

N=2670 СКРИНИРОВАНО ПАЦИЕНТОВ

N=1732 РАНДОМИЗИРОВАНО

N=938 ВЫБЫЛИ, ПРИЧИНЫ ВЫБЫТИЯ ПАЦИЕНТОВ ПРИ СКРИНИНГЕ

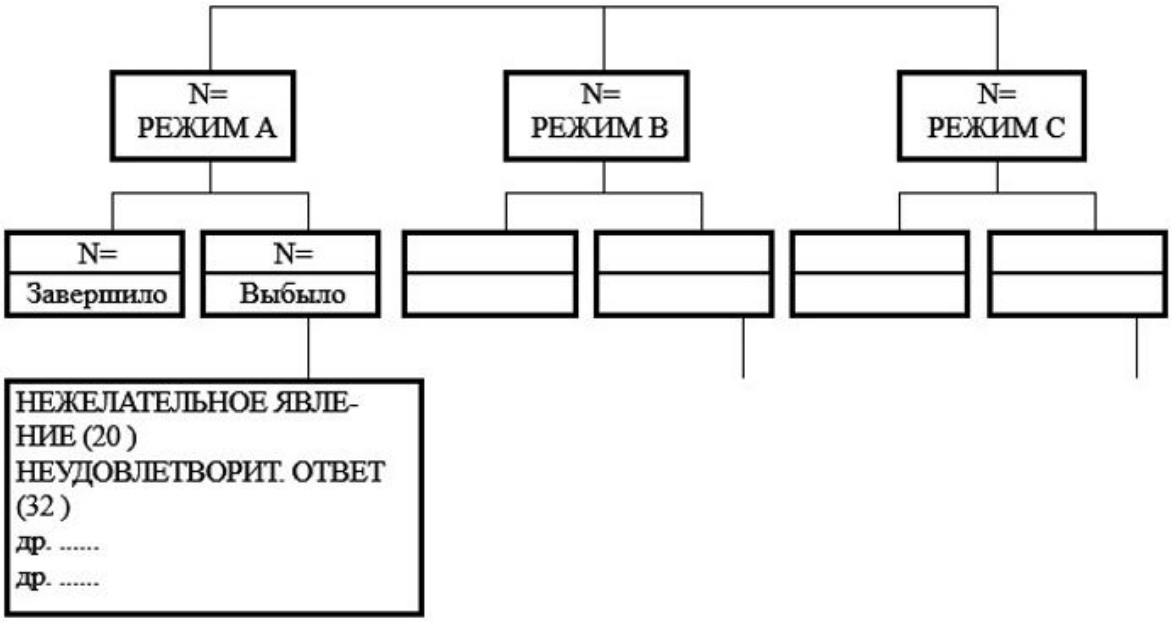
N=1724 ПАЦИЕНТЫ, ПОЛУЧАВШИЕ ЛЕЧЕНИЕ В ДВОЙНОМ СЛЕПОМ ДИЗАЙНЕ

N=8 НЕ ПОЛУЧАЛИ НИКАКОГО ЛЕЧЕНИЯ, ПРИЧИНЫ:

___(2)

___(4)

___(2)



Приложение 6 к Структуре и содержанию отчета о клиническом исследовании Стандарта надлежащей клинической практики (GCP)
Форма

Список пациентов, досрочно прекративших прием препарата

ИССЛЕДОВАНИЕ №
(Идентификация набора данных)
СПИСОК ПАЦИЕНТОВ, ДОСРОЧНО ВЫБЫВШИХ ИЗ ИССЛЕДОВАНИЯ

Лечение	Пациент №	Пол	Возраст	Последний визит	Длительность	Доза	Сопутствующее лечение	Причины Прекращения
Исследуемый препарат/экспериментальный препарат								Нежелательная реакция*
								.
								.
								.
								Неэффективность препарата
								Причины

Лечение	Пациент №	Пол	Возраст	Последний визит	Длительность	Доза	Сопутствующее лечение	Прекращения
Препарат сравнения								
Лечение	Пациент №	Пол	Возраст	Последний визит	Длительность	Доза	Сопутствующее лечение	Причины Прекращения
Плацебо								

*Специфическая реакция, явившаяся причиной прекращения приема

(Повторить для других центров)

Приложение 7 к Структуре и содержанию отчета о клиническом исследовании Стандарта надлежащей клинической практики (GCP)
Форма

Список пациентов и наблюдений, исключенных из анализа эффективности

ИССЛЕДОВАНИЕ №

(Идентификация набора данных)

СПИСОК ПАЦИЕНТОВ И НАБЛЮДЕНИЙ, ИСКЛЮЧЕННЫХ ИЗ АНАЛИЗА ЭФФЕКТИВНОСТИ

Лечение	Пациент №	Пол	Возраст	Исключен из наблюдения	Причины прекращения
Исследуемый препарат/экспериментальный препарат					
Лечение	Пациент №	Пол	Возраст	Исключен из наблюдения	Причины прекращения
Препарат сравнения					
Лечение	Пациент №	Пол	Возраст	Исключен из наблюдения	Причины прекращения
Плацебо					

(Повторить для других центров)

Справочные таблицы

Краткое обобщение:

Приложение 8 к Структуре и содержанию отчета о клиническом исследовании Стандарта надлежащей клинической практики (GCP)
Форма

Количество пациентов и наблюдений, исключенных из анализа эффективности

ИССЛЕДОВАНИЕ №

(Идентификация набора данных)

ЧИСЛО ПАЦИЕНТОВ, ИСКЛЮЧЕННЫХ ИЗ АНАЛИЗА ЭФФЕКТИВНОСТИ

Исследуемый препарат/экспериментальный препарат N =

Неделя

Причина 1 2 4 8

_____ _____ _____ _____ _____

_____ _____ _____ _____ _____

Итого

_____ _____ _____ _____ ____

Аналогичные таблицы подготавливаются для других групп лечения.

Приложение 9 к Структуре и
содержанию отчета о
клиническом исследовании
Стандарта надлежащей
клинической практики (GCP)

Статистические аспекты и методы

1. В приложении статистические аспекты представляется подробная информация о статистическом анализе, выполненном по каждой первичной переменной эффективности.

Отчетные данные включают по крайней мере следующую информацию:

1) статистическая модель, лежащая в основе анализа, описывается точно и полно с использованием ссылок;

2) формулировка проверяемого клинического предположения, сформулированная в точных статистических терминах, в виде нулевой и альтернативной гипотезы;

3) статистические методы, применяемые для оценки эффективности, расчета доверительных интервалов с привидением списка литературы;

4) допущения, лежащие в основе статистических методов. Следует показать, насколько статистически обосновано имеющиеся данные удовлетворяют основным предположениям, особенно при подтверждении обоснования сделанного вывода. Если большая часть статистического анализа выполнена спонсором, отражаются какие виды анализа были запланированы до получения данных исследования и, если таковых не было, следует указать, как удалось предотвратить системные ошибки в выборе конкретного анализа, используемого как основание для оценки выводов. Особенно важно в случае любого анализа подгрупп, поскольку, если такие анализы заранее не запланированы, они обычно не обеспечивают адекватной основы для окончательных выводов.

В случае если было выполнено преобразование данных, предоставляется обоснование выбора вида преобразования данных наряду с интерпретацией оценки эффективности лечения, основанного на преобразованных данных.

Обсуждение целесообразности выбора статистической процедуры и достоверности статистических выводов поможет эксперту уполномоченного органа по оценке статистической части отчета принять решение о том, требуется ли воспроизводить анализ данных для проверки.

5) тестовая статистика, лежащая в основе критерия, выборочное распределение тестовой статистики по нулевой гипотезе, значение тестовой статистики, уровень значимости (p-значение), и промежуточные итоговые данные представляются в формате, который позволит эксперту уполномоченного органа по оценке статистической части отчета быстро и качественно проверить результаты анализов. Указываются, какие значения критерия значимости (p-значения) - односторонние или двусторонние выбраны для анализа. При этом предоставляется обоснование для использования одностороннего критерия.

В отчете с использованием двустороннего t-критерия приводятся значения t-статистики, связанных с ним степеней свободы, p-значения, размер каждой из двух сравниваемых выборок, значения среднего и дисперсии для каждой из выборок и суммарной оценки общей дисперсии. В отчете по мультицентровому исследованию с использованием техники дисперсионного анализа приводятся, как минимум, таблица дисперсионного анализа с показателями для центра, лечения, их взаимодействия, остаточной ошибки и общего итога. При перекрестном дизайне в отчете указывается информация относительно статистик по последовательностям, пациентам в последовательностях, исходным данным в начале каждого периода, в периоде отмывки и его продолжительности, выбывании пациентов в течение каждого периода, лечения, периодов, лечения по периоду взаимодействия, ошибки и общем итоге. Для каждого источника вариации помимо общего итога, таблица включает степени свободы, сумму квадратов, среднее квадратичное отклонение, соответствующий F-критерий, p-значение, и математическое ожидание среднего квадратичного отклонения.

Промежуточные итоговые данные отображают демографические данные, а также данные об ответной реакции, усредненные или иным способом обобщенные для каждой комбинации условий относительно вида лечения (или другие расчетные характеристики, такие как последовательность) в каждом периоде наблюдения.

2. Формат и технические данные, которые представляются по требованию экспертов уполномоченных органов, оценивающих статистику

В отчете каждого контролируемого клинического исследования, указываются списки данных (таблицы) о соответствующих данных пациентов, включенных (отобранных) спонсором для статистического анализа и таблиц для обоснования заключений и основных выводов. Эти списки данных необходимы для оценки

статистической части отчета уполномоченным органом. Спонсора также могут попросить предоставить эти списки данных по пациентам в виде пригодном для компьютерного считывания.

Приложение 3
к Стандарту надлежащей
клинической практики (GCP)

Перечень поправок к разделам клинического исследования, которые рассматриваются как существенные

1. В случае внесения изменений в разделы протокола клинического исследования Спонсор для рассмотрения поправки в качестве существенной дает оценку значимости поправки в отношении риска и ожидаемой пользы для пациента исследования, а также научной ценности исследования.

2. Поправки к разделам клинического исследования считаются существенными, если они могут повлиять:

1) на безопасность или же физическое либо психическое благополучие пациента;

2) на научную ценность исследования.

3. Существенными поправками к разделам клинического исследования могут являться следующие изменения1.

4. Изменения в протоколе исследования (испытания):

1) цель исследования;

2) дизайн исследования;

3) информированное согласие;

4) процедура отбора субъектов (пациентов);

5) показатели эффективности;

6) схема забора биологических образцов;

7) добавление или исключение тестов, или показателей;

8) количество субъектов (пациентов);

9) возрастной диапазон субъектов (пациентов);

10) критерии включения;

11) критерии исключения;

12) мониторинг безопасности;

13) продолжительность применения исследуемого препарата;

14) изменение дозирования исследуемого препарата;

15) изменение препарата сравнения;

16) статистический анализ.

5. Изменения, связанные с организацией клинического исследования:

1) замена ответственного исследователя или привлечение новых ответственных исследователей;

2) замена исследователя-координатора;

3) замена клинической базы (медицинской организации) или добавление дополнительных клинических баз (медицинских организаций);

4) замена спонсора или официального представителя спонсора;

5) замена контрактной исследовательской организации, уполномоченной за выполнение важных задач в рамках исследования;

6) изменение условий завершения исследования.

6. Изменения, связанные с исследуемым препаратом:

1) материала первичной упаковки;

2) производителя действующего вещества;

3) производственного процесса действующего вещества;

4) спецификаций действующего вещества;

5) производства исследуемого препарата;

6) спецификации исследуемого препарата;

7) спецификаций вспомогательных веществ в тех случаях, которые способны повлиять на действие лекарственного препарата;

8) срока хранения, включая период применения после первого вскрытия и (или) разведения;

9) существенных изменений состава исследуемого препарата;

10) условий хранения;

11) методик исследований активной субстанции;

12) методик исследований исследуемого препарата;

13) методик исследований не фармакопейных вспомогательных веществ.

7. Изменения, связанные с данными доклинических исследований и сопровождающиеся изменением оценки соотношения польза-риск. Поправки данных доклинических фармакологических и токсикологических исследований в случаях, которые касаются текущих клинических исследований и сопровождаются изменением оценки соотношения риск-польза. В отношении:

1) результатов новых фармакологических исследований;

2) новой интерпретации существующих фармакологических исследований;

3) результатов новых токсикологических исследований;

4) новой интерпретации существующих токсикологических исследований;

5) результатов новых исследований лекарственных взаимодействий.

8. Изменения, связанные с данными клинических исследований и сопровождающиеся изменением оценки соотношения польза-риск. Поправки в клиническом исследовании, а также данные, отображающие опыт применения препарата у человека, которые являются важными для текущих исследований и сопровождаются изменением оценки соотношения польза-риск. В отношении:

1) безопасности, связанной с клиническим исследованием или опытом применения исследуемого лекарственного препарата у человека;

2) результатов новых клинических фармакологических исследований;

3) новой интерпретации существующих клинических фармакологических исследований;

4) результатов новых клинических исследований;

5) новой интерпретации существующих данных клинических исследований;

6) новых данных по опыту применения исследуемого препарата у человека;

7) новой интерпретации существующих данных по опыту применения исследуемого препарата у человека.

9. Порядок рассмотрения уполномоченными органами поправок к разделам клинического исследования определяется требованиями Республики Казахстан.

---

1 Прочие изменения к разделам клинического исследования считаются несущественными.

Приложение 3 к приказу
Исполняющего обязанности
Министра здравоохранения
Республики Казахстан
от 4 февраля 2021 года
№ ҚР ДСМ-15

Стандарт надлежащей производственной практики (GMP)

Глава 1. Общие положение

1. Фармацевтическая промышленность государства поддерживает высокие стандарты управления качеством при разработке, производстве и контроле лекарственных средств. Система государственной регистрации гарантирует, что все лекарственные средства оценены уполномоченным органом, чтобы обеспечить их соответствие современным требованиям безопасности, качества и эффективности. Система лицензирования производства гарантирует, что вся продукция, разрешенная к применению, произведена только производителями, которые имеют соответствующие разрешения (лицензии) и регулярно инспектируются уполномоченными органами с использованием принципов управления рисками для качества.

Соответствие настоящим Стандартом учитывается при получении разрешений (лицензий) на производство лекарственных средств, и на нем основывается инспектирование производителей лекарственных средств.

Настоящий Стандарт представлены 3 частями и рядом приложений. Часть I содержит принципы, применимые при производстве лекарственных препаратов. Часть II охватывает принципы, применимые при производстве активных фармацевтических субстанций, используемых в качестве исходных материалов. Часть III содержит

разделы, в которых разъясняются требования уполномоченных органов, связанные со Стандартом надлежащего производства лекарственных средств.

Главе 1 части I настоящего Стандарта в общих чертах излагается фундаментальная концепция управления качеством при производстве лекарственных препаратов. Каждая из следующих глав содержит принцип, описывающий в общих чертах цели управления качеством в рамках этой главы, и пояснения, которые обеспечивают достаточную детализацию, чтобы производители понимали основные вопросы, которые учитываются при реализации этого принципа.

В настоящем Стандарте излагается детальная информация о принципах надлежащего производства в отношении активных фармацевтических субстанций, используемых в качестве исходных материалов. Часть II была разработана на основе руководства ICH, изданного как документ ICH Q7A для активных фармацевтических субстанций. Эта часть распространяется как на лекарственные средства для медицинского применения, так и на ветеринарные лекарственные средства.

Дополнение к основному содержанию, изложенному в частях I, II, настоящего Стандарта включают в себя ряд приложений, обеспечивающих детализацию в отношении отдельных видов деятельности. Для некоторых производственных процессов различные приложения будут применяться одновременно (например, приложения, регламентирующие производство стерильных лекарственных средств и производство радиофармацевтических лекарственных средств и (или) биологических лекарственных средств).

Часть III содержит разделы, связанные Стандартом надлежащего производства, которые не являются подробными руководящими принципами. Цель части III - разъяснить требования регуляторных органов, ее следует рассматривать как источник информации в отношении наилучших современных методов. Отдельно в каждом разделе описаны детали, касающиеся его применимости.

После приложений к основным частям Стандарта приведен словарь терминов, используемых в настоящем Стандарте.

Настоящий Стандарт не распространяется на вопросы охраны труда персонала, занятого в производстве. Эти вопросы могут быть важными при производстве таких лекарственных средств, как высокоактивные, биологические и радиоактивные.

Стандартом предусматривается, что держатель разрешения (лицензии) на производство систематически включает требования регистрационного досье лекарственного препарата в отношении безопасности, качества и эффективности продукции во все мероприятия по производству, контролю и выпуску продукции в реализацию.

Течение многих лет производство лекарственных средств проводится в соответствии с руководящими принципами Стандарта надлежащего производства и не регулируется стандартами CEN/ISO.

В настоящем Стандарте стандарты CEN/ISO были учтены, но терминология этих стандартов не применялась.

Могут существовать иные приемлемые методы, отличные от описанных в настоящем Стандарте, с помощью которых можно соблюсти принципы управления качеством. Стандарт не направлен на ограничение развития каких-либо новых концепций или новых технологий, которые прошли валидацию и обеспечивают уровень управления качеством, по меньшей мере эквивалентный установленному настоящим Стандартом.

Настоящий Стандарт будет регулярно пересматриваться с целью отражения непрерывного совершенствования практики в области качества.

Раздел I. Основные требования

Глава 2. Фармацевтическая система качества

Параграф 1. Принцип

2. Производитель производит лекарственные средства таким образом, чтобы гарантировать их соответствие своему назначению, требованиям регистрационного досье и (или) протоколу клинического исследования и минимизировать риск для пациентов, связанный с безопасностью, качеством и эффективностью лекарственных средств. Высшее руководство отвечает за выполнение этих требований, их выполнение требует участия и ответственности персонала различных подразделений предприятия-производителя на всех его уровнях, а также поставщиков и организаций оптовой торговли. Для достижения этой цели создается всесторонне разработанная и правильно функционирующая фармацевтическая система качества, включающая в себя надлежащую производственную практику и управление рисками для качества. Эта оформлено документально, а ее эффективность - проконтролирована. Все элементы фармацевтической системы качества укомплектованы квалифицированным персоналом , обеспечены необходимыми и надлежащими помещениями, оборудованием и техническими средствами. Держатель разрешения (лицензии) на производство лекарственных средств и уполномоченное лицо (лица) отвечает в соответствии с законодательством за функционирование фармацевтической системы качества.

Основные принципы управления качеством, надлежащей производственной практики и управления рисками для качества взаимосвязаны. Они описаны ниже, чтобы подчеркнуть их взаимосвязь, первостепенное значение для производства и контроля лекарственных препаратов.

Параграф 2. Фармацевтическая система качества

3. Управление качеством - охватывает все вопросы, которые в отдельности или в целом влияют на качество продукции. Это совокупность организационных мер, предпринимаемых в целях обеспечения соответствия качества лекарственных средств их предназначению. Управление качеством включает в себя надлежащую производственную практику.

4. Стандарт надлежащего производства и контроля качества применяется ко всем стадиям жизненного цикла продуктов: производству лекарственных препаратов для клинических исследований, переносу технологии, промышленному производству, прекращению производства лекарственных средств. Однако фармацевтическая система качества распространяется и на такую стадию жизненного цикла продуктов, как фармацевтическая разработка. Это описано в части III настоящего Стандарта в разделе "Фармацевтическая система качества", который, несмотря на то, что является рекомендательным, способствует инновациям и постоянному улучшению, а также упрочнению связи между фармацевтической разработкой и производственной деятельностью. Раздел "Фармацевтическая система качества" используется, чтобы дополнить содержание настоящей главы.

5. При разработке новой фармацевтической системы качества или при изменении существующей системы учитывается объем и сложность деятельности организации. В структуру фармацевтической системы качества включены соответствующие принципы управления рисками с использованием подходящих инструментов. В то время как некоторые аспекты фармацевтической системы качества могут применяться к деятельности всей организации в целом, а иные - только к определенным производственным участкам, эффективность внедрения фармацевтической системы качества обычно демонстрируется на уровне производственной площадки.

6. Фармацевтическая система качества, предназначенная для производства лекарственных средств, гарантирует, что:

1) выпуск продукции обеспечивается посредством разработки, планирования, внедрения, поддержания и непрерывного усовершенствования системы, которая дает возможность постоянно поставлять продукцию с соответствующими показателями качества;

2) управление знаниями о продукции и процессе ее производства осуществляется на протяжении всех стадий жизненного цикла продукции;

3) лекарственные средства разрабатываются и совершенствуются с учетом требований настоящего Стандарта;

4) операции по производству и контролю точно определены соответствуют требованиям настоящего Стандарта;

5) обязанности руководителей четко определены;

6) приняты меры для производства, поставки и использования исходных материалов, соответствующих установленным требованиям, а также для выбора и

контроля поставщиков и для проверки того, что каждая поставка получена от утвержденных поставщиков (утвержденной цепи поставки);

7) внедрены процессы, обеспечивающие управление деятельностью, передаваемой другой организации для выполнения (аутсорсинговой деятельностью);

8) установлено и поддерживается контролируемое состояние посредством разработки и использования эффективного мониторинга и систем контроля в отношении проведения процесса и качества продукции;

9) результаты мониторинга процессов и качества продукции принимаются во внимание при выпуске серии, при расследовании отклонений и для принятия предупреждающих мер во избежание потенциальных отклонений, которые могут произойти в будущем;

10) проводятся необходимый контроль промежуточной продукции, любой другой контроль в процессе производства, и осуществляется валидация;

11) оказывается содействие постоянному улучшению посредством внедрения усовершенствований, основанных на актуальных знаниях процесса и продукции;

12) приняты меры для перспективной оценки запланированных изменений и их утверждения до внедрения с учетом необходимости выполнить уведомление уполномоченных органов или согласовать изменения с ними, если это требуется;

13) проводится оценка любых реализованных изменений после их внедрения для подтверждения того, что цель изменений была достигнута и что это не отразилось на качестве продукции негативно;

14) во время расследования отклонений, предполагаемых дефектов продукции и других проблем применяется соответствующий уровень анализа основных причин данных несоответствий, который определяются с использованием принципов управления рисками для качества. В случаях, когда истинная основная причина (причины) несоответствия не может быть установлена, идентифицирует наиболее вероятную причину.

15) случаях, когда в качестве причины подозревается или идентифицирована ошибка персонала, это доказано с особой тщательностью, чтобы гарантировать, что не были пропущены существующие процессные, процедурные или системные ошибки или проблемы. По результатам расследования определяются и предпринимаются соответствующие корректирующие и (или) предупреждающие действия. Эффективность таких действий проверяется и оценивается в соответствии с принципами управления рисками для качества;

16) лекарственные препараты не будут выпущены в обращение до того, как уполномоченное лицо не удостоверит, что каждая серия продукции была произведена и проконтролирована в соответствии с требованиями регистрационного досье и настоящего Стандарта;

17) предприняты достаточные меры, обеспечивающие поддержание качества лекарственных препаратов в течение всего срока годности при их хранении и последующем обращении;

18) имеется процедура проведения самоинспекции и (или) аудита качества, в соответствии с которой регулярно оцениваются эффективность и пригодность фармацевтической системы качества.

7. Высшее руководство отвечает основную за основную наличие эффективной фармацевтической системы качества, за то, что имеются необходимые ресурсы и что обязанности, полномочия определены, доведены до сведения и выполняются, реализуются во всех подразделениях предприятия. Важна лидирующая роль высшего руководства и его активное участие в фармацевтической системе качества. Это гарантирует поддержку фармацевтической системы качества и заинтересованность персонала на всех уровнях и в подразделениях предприятия.

8. Проводятся периодические обзоры функционирования фармацевтической системы качества с вовлечением в этот процесс высшего руководства, чтобы определить возможности для постоянного улучшения продукции, процессов и самой системы.

9. Фармацевтическая система качества определяется и оформляется документально. В руководстве по качеству или эквивалентном ему документе, содержится описание системы управления качеством, включая обязанность руководства.

Параграф 3. Надлежащая производственная практика

10. Надлежащая производственная практика является той частью управления качеством, которая гарантирует, что продукция постоянно производится и контролируется по стандартам качества, соответствующим ее назначению, а также в соответствии с требованиями регистрационного досье, протокола клинических исследований и спецификации на эту продукцию.

Надлежащая производственная практика связана как с производством, так и с контролем качества.

Основные требования надлежащей производственной практики:

1) все производственные процессы определяются, систематически пересматриваются с учетом накопленного опыта и подтверждают способность постоянно производить лекарственные препараты требуемого качества в соответствии со спецификациями;

2) критические стадии производственного процесса и существенные изменения процесса проходят валидацию;

3) обеспечивает все необходимые условия для выполнения требований настоящего Стандарта, включая наличие:

4) надлежащим образом обученного персонала, имеющего необходимую квалификацию;

5) соответствующих помещений и площадей;

6) соответствующих оборудования и обслуживания;

7) соответствующих материалов, контейнеров и этикеток;

8) утвержденных процедур и инструкций в соответствии с фармацевтической системой качества;

9) соответствующих условий хранения и транспортирования;

10) инструкции и процедуры излагаются в письменной форме ясно и недвусмысленно, они конкретно применимы имеющимся в наличии средствам;

11)процедуры точно соблюдаются, и персонал обучен правильному их выполнению;

12) в процессе производства составляются записи (рукописным способом и (или) с применением технических средств), документально подтверждающие фактическое проведение этапов, предусмотренных установленными методиками и инструкциями, также то, что количество и качество продукции соответствуют установленным нормам;

13) любые существенные отклонения полностью оформляются документально и расследуются с целью определения причины отклонения и осуществления соответствующих корректирующих и предупреждающих действий;

14) в понятной и доступной форме сохраняются записи, относящиеся к серии (например, в досье на серию), включая документацию по реализации, которые позволяют проследить полную историю серии;

15) при оптовой реализации продукции сводятся к минимуму риски для ее качества и учитываются Стандарт надлежащей дистрибьюторской практики;

16) система отзыва любой серии продукции из продажи или поставки;

17) рассматриваются претензии на поставленную продукцию, расследоваться причины дефектов и принимаются соответствующие меры как в отношении недоброкачественной продукции, так и для предотвращения подобных случаев.

Параграф 4. Контроль качества

11. Контроль качества является частью надлежащей производственной практики, связанной с отбором проб, спецификациями и проведением испытаний, а также с процедурами организации, документирования и выдачи разрешения на выпуск, гарантирующими, что фактически проведены все необходимые испытания и что материалы не будут разрешены для использования, а готовая продукция не будет допущена к реализации или поставке до тех пор, пока их качество не будет признано удовлетворительным.

Основные требования к контролю качества:

1) имеются соответствующие помещения и оборудование, обученный персонал и утвержденные методики для отбора проб, контроля и испытаний исходных материалов, промежуточной, нерасфасованной и готовой продукции, а также для мониторинга условий производственной среды целях выполнения требований настоящего Стандарта ;

2) проведение отбора проб исходных и упаковочных материалов, промежуточной, нерасфасованной и готовой продукции назначенным персоналом в соответствии с утвержденными методиками;

3) методы испытаний проходят валидацию;

4) составляются записи (рукописным способом и (или) применением технических средств), документально подтверждающие, что все необходимые мероприятия по отбору проб, контролю и методикам испытаний действительно проведены. Любые отклонения оформляются документально и расследуются;

5) готовая продукция содержит активные фармацевтические субстанции, соответствующие регистрационному досье по качественному и количественному составу, имеет требуемую чистоту, вложена в надлежащую упаковку и правильно маркирована;

6) записи, оформленные по результатам контроля и испытаний материалов, промежуточной, нерасфасованной и готовой продукции, официально сопоставлены с требованиями спецификаций. Оценка продукции включает в себя обзор и оценку, соответствующей производственной документации и оценку отклонений от установленных процедур;

7) ни одна серия продукции не может быть разрешена для реализации или поставки до того, как уполномоченное лицо согласно приложению № 16 не удостоверит ее соответствие требованиям, установленным при государственной регистрации;

8) сохраняются достаточное количество контрольных образцов исходных и упаковочных материалов и готовой продукции, которое позволит проводить испытания в будущем согласно приложению № 19. Образцы готовой продукции хранятся в окончательной упаковке.

Параграф 5. Обзор качества продукции

12. Регулярно проводятся обзоры качества всех зарегистрированных произведенных лекарственных препаратов, в том числе лекарственных препаратов, изготовляемых только на экспорт, с целью подтверждения постоянства имеющегося процесса, соответствия действующим спецификациям как на исходные материалы, так и на готовую продукцию, чтобы выявить какие-либо тенденции (тренды) и установить возможность усовершенствования продукции и процесса. Такие обзоры оформляют документально и проводят, как правило, ежегодно, принимая во внимание предыдущие обзоры. Они включают, как минимум, следующее:

1) обзор исходных материалов (включая упаковочные материалы), используемых при производстве, особенно отмечая те, которые получены от новых поставщиков, и отдельный обзор прослеживаемости цепи поставки активных фармацевтических субстанций;

2) обзор критических точек контроля в процессе производства и результатов контроля готовой продукции;

3) обзор всех серий, которые не соответствовали установленным спецификациям, и результатов соответствующих расследований;

4) обзор всех существенных отклонений или несоответствий, связанных с ними расследований, эффективности и результативности предпринятых корректирующих и предупреждающих действий;

5) обзор всех изменений, внесенных в процессы или аналитические методики;

6) обзор поданных, утвержденных или отклоненных изменений в регистрационное досье, в том числе в досье на лекарственные препараты, предназначенные только для экспорта;

7) обзор результатов мониторинга стабильности и любых неблагоприятных тенденций;

8) обзор всех связанных с качеством продукции возвратов, претензий и отзывов, а также проведенных в это время расследований;

9) обзор достаточности любых ранее проведенных корректирующих действий в отношении производства или оборудования;

10) обзор пострегистрационных обязательств при получении новых регистрационных удостоверений или внесения изменений в регистрационные досье;

11) состояние квалификации соответствующих оборудования и технических средств, например, систем нагрева, вентиляции и кондиционирования воздуха, систем снабжения водой, сжатыми газами и т.д.;

12) обзор любых контрактных соглашений, указанных в главе 7 настоящего Стандарта, с целью подтверждения их соответствия действующим требованиям.

13. Производитель и держатель регистрационного удостоверения (если они являются разными организациями) оценивает результаты обзора качества и делает выводы о необходимости осуществления корректирующих и предупреждающих действий или проведения повторной валидации в рамках фармацевтической системы качества. Имеются процедуры для постоянного управления и анализа таких действий. Эффективность этих процедур подтверждается во время самоинспекции. Обзоры качества можно группировать по видам продукции (твердые лекарственные формы, жидкие лекарственные формы, стерильные лекарственные препараты и т. д.) при наличии научного обоснования.

Если держатель регистрационного удостоверения не является производителем, то заключается соглашение между ним и производителем, в котором устанавливаются соответствующие обязанности сторон в отношении составления обзора качества.

Параграф 6. Управление рисками для качества

14. Управление рисками для качества является систематизированным процессом оценки, контроля, передачи информации, а также обзора рисков для качества лекарственного препарата. Этот процесс проводиться как перспективно, так и ретроспективно.

15. Принципы управления рисками для качества:

оценка рисков для качества основывается на научных знаниях, опыте работы в отношении процесса и в конечном счете связана с защитой пациента;

масштаб работ, степень формализации и документального оформления процесса управления рисками для качества соответствуют уровню риска.

Примеры процессов и применения управления рисками для качества также указаны в главе 12 части III настоящего Стандарта.

Глава 3. Персонал

Параграф 1. Принцип

16. Надлежащее производство лекарственных средств зависит от персонала. Поэтому на предприятии достаточное количество квалифицированного персонала для решения всех задач, относящихся к сфере ответственности производителя. Каждый сотрудник понимает индивидуальную ответственность, которая документально оформляется. Весь персонал знает принципы надлежащей производственной практики, касающиеся его деятельности, а также пройти первичное и последующее обучение в соответствии с его обязанностями, включая инструктаж по выполнению гигиенических требований.

Параграф 2. Общие требования

17. Производитель имеет достаточное количество сотрудников с необходимой квалификацией и практическим опытом работы. Высшее руководство определяет и обеспечивает достаточные и надлежащие ресурсы (человеческие, финансовые, материальные, а также помещения и оборудование) для внедрения и поддержания системы управления качеством и постоянного повышения эффективности. Обязанности любого сотрудника не чрезмерные, чтобы исключить возможность возникновения рисков для качества продукции.

18. На предприятии имеется схема организационной структуры, в которой отношения между руководителями производства, контроля качества и, где это

применимо, руководителем подразделения обеспечения качества или подразделения по качеству, указанные в пункте 307 настоящего раздела, и позиция уполномоченного лица (лиц) ясно обозначены в иерархии управления.

19. Обязанности и соответствующие полномочия для их выполнения определяются и прописываются в должностных инструкциях. Обязанности руководящего персонала могут быть переданы назначенным заместителям, обладающим достаточным уровнем квалификации. Круг обязанностей персонала охватывает все стороны надлежащей производственной практики, однако нет необоснованного дублирования сфер ответственности.

20. Высшее руководство отвечает за основное обеспечение эффективной системы управления качеством для достижения целей в области качества, а также за то, что роли, обязанности и полномочия определены, доведены до сведения персонала и осуществляются в рамках всей организации. Высшее руководство устанавливает политику в области качества, которая определяет общие намерения и направления деятельности компании, связанные с качеством, и обеспечивает постоянную пригодность и эффективность системы управления качеством и соответствие надлежащей производственной практики путем участия в анализе со стороны руководства.

Параграф 3. Ключевой персонал

21. Высшее руководство назначает ключевой руководящий персонал, включая руководителя производства и руководителя подразделения контроля качества, а также достаточное число (но не менее 1) уполномоченных лиц, если в обязанности руководителя производства и (или) руководителя подразделения контроля качества не входят обязанности, предусмотренные для уполномоченного лица. Ключевой руководящий персонал, как правило, работает полный рабочий день. Руководители производства и подразделения контроля качества независимы друг от друга. В больших организациях возникает необходимость передать другим сотрудникам отдельные обязанности, указанные в пунктах 23 - 25 настоящего раздела.

Кроме того, в зависимости от размера и структуры организации может быть отдельно назначен руководитель подразделения обеспечения качества или руководитель подразделения качества. При наличии таких подразделений некоторые их обязанности, указанные в пунктах 23 - 25 настоящего раздела, будут общими с обязанностями руководителя подразделения контроля качества и руководителя производства, поэтому высшее руководство обеспечивает, чтобы их обязанности и полномочия были четко и недвусмысленно определены.

22. Обязанности уполномоченного лица:

Для лекарственных средств, уполномоченное лицо гарантирует, что каждая серия была произведена и проверена в соответствии с законодательством и в соответствии с требованиями регистрационного досье;

Уполномоченное лицо (лица) перед выпуском любой серии документально подтверждает, что все необходимые операции выполняются и что каждая серия соответствует установленным требованиям.

Образование, обучение и стаж работы уполномоченных лиц соответствуют требованиям, установленным международными договорами. Они постоянно и непрерывно находятся в распоряжении владельца разрешения (лицензии) на производство для выполнения своих обязанностей.

Должностные обязанности уполномоченного лица могут быть переданы только другому уполномоченному лицу (лицам).

Порядок подтверждения уполномоченным лицом соответствия серии продукции приведен в приложении № 16.

23. Руководитель производства включают в себя:

1) обеспечивает производства и хранения продукции утвержденной документации для обеспечения требуемого качества;

2) утверждение инструкций, относящихся к производственным операциям, и обеспечение их строгого выполнения;

3) обеспечивает оценки и подписания производственных документов уполномоченным на это персоналом;

4) обеспечивает и гарантирует квалификации, надлежащего содержания, эксплуатации и технического обслуживания помещений и оборудования в своем подразделении;

5) обеспечивает и гарантирует проведения соответствующей валидации;

6) обеспечивает и гарантирует проведение необходимого первичного последующего непрерывного обучения персонала своего подразделения.

24. Должностная инструкция руководителя подразделения контроля качества включают в себя, как правило:

1) одобрение или отклонение, если он считает это необходимым, исходного сырья и упаковочных материалов, а также промежуточной, нерасфасованной и готовой продукции;

2) обеспечение проведения всех необходимых испытаний и оценку соответствующих записей;

3) утверждение спецификаций, процедур по отбору проб, методик испытаний и других процедур по контролю качества;

4) одобрение специалистов, привлекаемых к проведению испытаний по контракту, и осуществление контроля за ними;

5) обеспечение и гарантию квалификации, надлежащего содержания, эксплуатации и технического обслуживания помещений и оборудования в своем подразделении;

6) обеспечение и гарантию проведения соответствующей валидации;

7) обеспечение и гарантию проведения необходимого первичного последующего непрерывного обучения персонала своего подразделения.

Другие процедуры персонала подразделения контроля качества указаны в главе 6 части I настоящего Стандарта.

25. Руководители производства и подразделения контроля качества, а также руководитель отдела обеспечения качества или руководитель службы качества (при необходимости), как правило, имеют некоторые общие или совместно выполняемые должностные инструкции, относящиеся к обеспечению качества продукции, включая, в частности, разработку, эффективное внедрение, поддержание и мониторинг системы управления качеством, и включают:

1) согласование и утверждение письменных процедур и других документов, в том числе внесение в них изменений;

2) мониторинг и контроль производственной среды;

3) контроль за соблюдением гигиенических требований на предприятии;

4) валидацию процессов;

5) обучение персонала;

6) утверждение и мониторинг поставщиков исходных и упаковочных материалов;

7) утверждение и мониторинг организаций, выполняющих работы по контракту, и поставщиков других связанных с надлежащей производственной практикой аутсорсинговых услуг;

8) определение и мониторинг соблюдения условий хранения материалов и продукции;

9) хранение записей;

10) мониторинг соблюдения требований GMP;

11) проверку, расследование и отбор проб (образцов) в целях контроля факторов, которые могут повлиять на качество продукции;

12) участие в анализе со стороны руководства функционирования процессов, качества продукции и системы управления качеством и поддержку постоянного улучшения;

13) обеспечение своевременного и эффективного обмена информацией и доведение проблемных вопросов по качеству до руководящего состава соответствующего уровня.

Параграф 4. Обучение

26. Производитель обеспечивает обучение персонала, должностные обязанности которого предполагают пребывание в производственных и складских зонах или контрольных лабораториях (включая технический и обслуживающий персонал и

сотрудников, проводящих уборку), а также другого персонала, деятельность которого оказывает влияние на качество продукции.

27. Кроме основного обучения, включающего теорию и практику применения системы управления качеством и GMP, каждый принятый на работу сотрудник проходит первичное обучение в соответствии со своими должностными обязанностями . Производитель проводит последующее непрерывное обучение персонала, периодически оценивая его эффективность на практике. Обучение персонала проводится по программам, утвержденным соответственно руководителем производства либо руководителем подразделения контроля качества. Производитель обязан хранить записи о проведении обучения.

28. Персонал, работающий в зонах, где контаминация представляет опасность (например, в чистых зонах или в зонах, где работают с высокоактивными, токсичными, инфицирующими или сенсибилизирующими веществами), проходит специальное обучение.

29. Посетители и (или) не прошедшие обучение сотрудники не допускаются в зоны производства и контроля качества. Если это неизбежно, они предварительно проходят инструктаж, частности по гигиеническим требованиям к персоналу и использованию защитной одежды. Организовано их сопровождение и наблюдение за ними.

30. При обучении подробно разъясняются и обсуждаются принципы фармацевтической системы качества, а также все меры, улучшающие их понимание и осуществление.

Параграф 5. Гигиена персонала

31. На предприятии разрабатываются детальные программы по гигиене труда с учетом особенностей конкретного производства. Эти программы содержат процедуры, касающиеся здоровья, соблюдения гигиенических правил и требований одежде персонала. Каждый сотрудник, обязанности которого предполагают пребывание в зонах производства и контроля, понимает и точно соблюдает эти процедуры. Руководство предприятия содействует развитию программ по гигиене, которые обсуждаются при обучении.

32. Лица, принимаемые на работу, проходят медицинский осмотр. Производитель обязан утвердить инструкции, обеспечивающие его осведомленность о состоянии здоровья персонала, которое повлиять на качество продукции. После первичного медицинского осмотра проводятся регулярные последующие медицинские осмотры персонала.

33. Производитель принимает меры, обеспечивающие недопущение лиц с инфекционными заболеваниями или открытыми повреждениями на открытых участках тела к производству лекарственных средств.

34. Лица, входящие в производственные зоны, носят защитную одежду, соответствующую выполняемым в этих зонах операциям.

35. В производственных и складских зонах запрещаются курение, прием пищи, питье, жевание, а также хранение пищевых продуктов, напитков, табачных изделий и личных лекарственных препаратов. Не допускаются любые действия, нарушающие гигиенические требования в производственных помещениях (зонах) или других местах, которые могут оказать неблагоприятное влияние на качество продукции.

36. Избегать непосредственного контакта рук персонала с открытой продукцией, а также с любой частью оборудования, контактирующей с продукцией.

37. Персонал обучен правилам мытья рук.

38. Специальные требования, относящиеся к производству отдельных видов продукции, приведены в приложениях к настоящего Стандарта.

Параграф 6. Консультанты

39. Консультанты имеют соответствующее образование, подготовку и опыт по вопросам, касающимся деятельности, для консультирования в сфере которой они привлекаются. Ведется их учет с указанием личных данных, адреса проживания, квалификации и вида услуг, предоставляемых этими консультантами.

Глава 4. Помещения и оборудование

Параграф 1. Принцип

40. Помещения и оборудование располагают, проектируют, строят, оснащают и эксплуатируют таким образом, чтобы они соответствовали проводимым операциям. Их расположение и конструкция сводят к минимуму риск ошибок и обеспечивают возможность эффективной очистки и обслуживания в целях исключения перекрестной контаминации, накопления пыли или грязи и любых неблагоприятных факторов для качества продукции.

Параграф 2. Помещения

41. Производственная среда помещений, учитывая все меры по защите производства, представляет минимальный риск контаминации материалов или продукции.

42. Проводится тщательное техническое обслуживание помещений, гарантируя, что ремонт и обслуживание не будут представлять никакой опасности для качества продукции. Помещения убираются и, где применимо, дезинфицируют в соответствии с подробными письменными инструкциями.

43. Освещение, температура, влажность и вентиляция соответствующие и не оказывают неблагоприятного воздействия (прямого или косвенного) ни на

лекарственные препараты во время их производства и хранения, ни на надлежащее функционирование оборудования.

44. Помещения спроектированы и оснащены таким образом, чтобы обеспечивать максимальную защиту от проникновения в них насекомых и (или) животных.

45. Принимаются меры, предотвращающие вход в помещения лиц, не имеющих права доступа в них. Зоны производства, хранения и контроля качества не используются как проходные для персонала, который в них не работает.

Параграф 3. Производственная зона

46. Перекрестная контаминация предотвращена для всех лекарственных средств при проектировании и эксплуатации производственных помещений. Меры по предотвращению перекрестной контаминации соизмеримы с рисками. Для оценки и управления рисками используются принципы управления рисками для качества. В зависимости от уровня риска требуются выделенные помещения и оборудование для производственных и (или) упаковочных операций, чтобы контролировать риск возможной перекрестной контаминации некоторыми лекарственными средствами.

Выделяют производственные участки, если лекарственное средство представляет собой риск, который не контролируется надлежащим образом организационными и (или) техническими мерами, или научные данные токсикологической оценки не подтверждают возможность надлежащего контроля риска (например, высокосенсибилизирующие материалы с аллергенным потенциалом, такие как бета-лактамы), или соответствующие пределы остаточных количеств, полученные путем токсикологической оценки, не могут быть удовлетворительно определены с помощью валидированного аналитического метода.

Дальнейшие указания приведены в главе 5 настоящего Стандарта и в приложениях № 2 - 6 к настоящего Стандарта.

47. Предпочтительно, чтобы планировочные решения помещений соответствовали логической последовательности производственных операций и требуемым уровням чистоты.

48. Планировочные решения рабочих зон и внутрипроизводственных зон хранения обеспечивает последовательное и логичное размещение оборудования и материалов, сводящее к минимуму риск перепутывания различных лекарственных препаратов или их компонентов, обеспечивающее отсутствие перекрестной контаминации и сводящее к минимуму риск пропуска или неправильного осуществления любого этапа при производстве или контроле.

49. Там, где исходное сырье и первичные упаковочные материалы, промежуточная или нерасфасованная продукция подвержены влиянию производственной среды,

внутренние поверхности (стены, полы и потолки) гладкие, без щелей трещин на стыках , не выделяют частиц, а также легко эффективно очищаются и, при необходимости, дезинфицируются.

50. Трубопроводы, осветительные приборы, вентиляционные установки и другие системы обслуживания спроектированы и расположены таким образом, чтобы не было углублений, затрудняющих их очистку. По возможности доступ к ним для обслуживания осуществляется извне производственных зон.

51. Точки подключения к канализационным стокам соответствуют размерам и оборудованы устройствами для предотвращения обратного потока. По возможности избегают открытых сливных желобов, но если они необходимы, то они неглубокие для облегчения очистки и дезинфекции.

52. Производственные зоны эффективно вентилируются; в них средства для контроля параметров воздуха (включая температуру, влажность и фильтрацию), соответствующие обрабатываемой продукции, проводимым операциям и производственной зоне.

53. Взвешивание исходного сырья, как правило, осуществляют в отдельном, предназначенном для этого помещении.

54. В тех случаях, когда происходит образование пыли (например, во время отбора проб, взвешивания, смешивания и производственных операций, упаковки сухой продукции), принимаются специальные меры предосторожности в целях предупреждения перекрестной контаминации и облегчения очистки.

55. Помещения для упаковки лекарственных препаратов специально спроектированы и расположены таким образом, чтобы избежать перепутывания или перекрестной контаминации.

56. Производственные зоны хорошо освещаются, особенно там, где проводится постоянный визуальный контроль.

57. Контроль в процессе производства проводится в производственной зоне, если это не создает риска для технологического процесса.

Параграф 4. Складские зоны

58. Складские зоны достаточно вместительные, чтобы обеспечивать упорядоченное хранение различных категорий материалов и продукции: исходного сырья и упаковочных материалов, промежуточной, нерасфасованной и готовой продукции, а также продукции, находящейся в карантине, продукции, разрешенной для выпуска, отклоненной, возвращенной или отозванной.

59. При проектировании и оснащении складских зон предусматривают надлежащие условия хранения. В частности, они чистые и сухие, в них поддерживается требуемая

температура. Если требуются специальные условия хранения (например, температура, влажность), то обеспечиваются и проверяются такие условия, а также осуществлять их мониторинг.

60. В местах приемки и отгрузки обеспечена защита сырья, материалов и продукции от воздействия погодных условий. Зоны приемки спроектирована и оборудована так, чтобы тару с поступающим сырьем и материалами перед складированием при необходимости очищается.

61. Если режим карантина обеспечивается хранением продукции в раздельных зонах, то эти зоны четко обозначены, доступ в них разрешен персоналу, имеющему соответствующие полномочия. Любая другая система, заменяющая физический карантин, обеспечивает эквивалентную надежность.

62. Как правило, отдельная зона для отбора проб исходного сырья. Если отбор проб осуществляется в зоне хранения, то он проводится таким образом, чтобы предотвратить контаминацию или перекрестную контаминацию.

63. Для хранения отклоненных, отозванных или возвращенных сырья, материалов или продукции предусмотрены изолированные зоны.

64. Высокоактивные вещества и лекарственные препараты хранятся в безопасных и защищенных зонах.

65. Уделяют особое внимание безопасному и надежному хранению печатных упаковочных материалов, так как они считаются критическими для обеспечения соответствия лекарственного препарата установленным требованиям.

Параграф 5. Зоны контроля качества

66. Лаборатории контроля качества отделены от производственных зон. Это особенно важно для лабораторий по контролю биологических и микробиологических лекарственных препаратов и радиоизотопов, которые также отделены друг от друга.

67. Контрольные лаборатории спроектированы таким образом, чтобы соответствовать требованиям к проводимым в них работам. Во избежание перепутывания и перекрестной контаминации они имеют достаточную площадь. Выделяют соответствующие и подходящие площади для хранения образцов и записей.

68. Для чувствительных приборов, нуждающихся в защите от вибрации, электромагнитных полей, влажности воздуха и т. д., предусмотрены отдельные комнаты.

69. Особые требования предъявляются к лабораториям, которых проводятся работы со специфическими веществам (например, биологическими или радиоактивными материалами).

Параграф 6. Вспомогательные зоны

70. Комнаты отдыха и приема пищи отделены от других зон.

71. Помещения для переодевания, туалеты и душевые кабины имеют удобный доступ, их планировка и размеры соответствуют численности персонала. Не допускается, чтобы туалеты непосредственно сообщались с производственными или складскими зонами.

72. Мастерские по возможности отделены от производственных зон. В том случае, если хранение запасных частей и инструментов осуществляется в производственной зоне, их содержат в предусмотренных для этого комнатах или запирающихся ящиках.

73. Виварии изолированы от других зон, иметь отдельный вход (доступ к животным) и отдельные системы воздухоподготовки.

Параграф 7. Оборудование

74. Конструкция, монтаж и порядок технического обслуживания производственного оборудования соответствуют его назначению.

75. Работы по ремонту и техническому обслуживанию оборудования не представляют никакой опасности для качества продукции.

76. Конструкция производственного оборудования такая, чтобы его было легко и тщательно очищать. Очистку проводят в соответствии с подробными письменными инструкциями. Оборудование хранят только в чистом и сухом состоянии.

77. Инвентарь для мытья и очистки выбирают и используют так, чтобы он не стал источником контаминации.

78. Оборудование установлено таким образом, чтобы не допускать возникновения какого-либо риска ошибок или контаминации.

79. Производственное оборудование не представляет никакой опасности для продукции. Части производственного оборудования, контактирующие с продукцией, не вступает с ней реакцию, выделять или абсорбировать вещества в такой степени, чтобы это могло повлиять на качество продукции и создать таким образом какую-либо опасность.

80. Точность и рабочий диапазон весов и других средств измерений соответствует производственным и контрольным операциям, в которых они используются.

81. Калибровка и поверка весов и других средств измерений, регистрирующих и контрольных приборов проводится с определенной периодичностью соответствующими методами. Оформляются и сохраняются записи таких испытаний.

82. Стационарные трубопроводы имеют четкую маркировку с указанием проходящих по ним веществ и, если требуется, направлений потока.

83. Трубопроводы для воды очищенной, воды для инъекций (дистиллированной, деионизированной) и, другой воды подвергают санитарной обработке в соответствии с письменными инструкциями, в которых указаны пределы микробной контаминации и принимаемые меры в случае их превышения.

84. Неисправное оборудование удаляется из производственных зон и зон контроля качества или промаркировывается как неисправное.

Глава 5. Документация

Параграф 1. Принцип

85. Надлежащая документация составляет неотъемлемую часть системы обеспечения качества и является ключевым элементом работы в соответствии с настоящим Стандартом. В системе управления качеством производителя четко установлены различные виды используемой документации и носителей информации. Документация существует в различных формах, в том числе на бумажном, электронном или фотографическом носителе. Главной целью применяемой системы документации создание, управление, контроль и регистрация всей деятельности, которая непосредственно или опосредовано влиять на все аспекты качества лекарственных препаратов. В дополнение к надлежащему документальному оформлению различных процессов и оценки каких-либо наблюдений система управления качеством содержит достаточно подробные указания. Эти указания способствуют общему пониманию требований таким образом, чтобы продемонстрировать их постоянное соблюдение.

Существует 2 основных вида документации для выполнения требований настоящего Стандарта и регистрации их соблюдения: регламентирующий - инструкции (указания, требования) и регистрирующий - записи (отчеты). Применяют соответствующую надлежащую практику документального оформления в зависимости от вида документа.

Внедрен соответствующий контроль для обеспечения точности, целостности, доступности и четкости документов. Регламентирующие документы доступны в письменном виде и не содержат ошибок. Понятие "в письменном виде" используется в значении "записанный или задокументированный на носителях информации, с которых данные могут быть получены в читаемой форме".

Параграф 2. Документация, требуемая надлежащей производственной практикой

86. Досье производственной площадки: документ, в котором описана деятельность производителя, имеющая отношение к настоящему Стандарту.

Типы регламентирующих документов (руководства и требования): спецификации - документы, содержащие подробные требования, которым соответствуют исходные и упаковочные материалы продукция, использующиеся или получаемые при производстве. Они являются основой для оценки качества лекарственных препаратов;

производственные рецептуры, технологические инструкции, инструкции по упаковке, методики испытаний - документы, содержащие подробную информацию обо

всем используемом исходном сырье, оборудовании и компьютеризированных системах (при их наличии). В этих документах содержатся все инструкции по осуществлению технологических процессов, упаковке, отбору проб и проведению испытаний. Где применимо, указывают все точки контроля в процессе производства, а также используемые процессно-аналитические технологии вместе с критериями приемлемости;

процедуры (стандартные операционные процедуры (далее - СОП)) - документы, содержащие требования к выполнению определенных операций;

протоколы - документы, содержащие требования к проведению и регистрации отдельных операций;

технические соглашения - соглашения, заключенные между заказчиками и исполнителями относительно работ, которые выполняются сторонними организациями (аутсорсинг).

Типы регистрирующих документов (записи (отчеты)):

записи - свидетельства, подтверждающие выполнение различных действий для доказательства соответствия инструкциям (например, мероприятий, происшествий, расследований) для произведенных серий также содержат историю каждой серии продукции, включая информацию о ее реализацию. Записи содержат исходные данные, используемые для формирования других записей. В случае использования электронных записей определять, какие данные используют в качестве исходных, установленные пользователи. Все данные, на которых основываются решения по качеству, определяются в качестве исходных данных. Записи, относящиеся к конкретной серии, собраны в досье на серию; сертификаты анализа - документы (паспорта, аналитические листки, другие документы), содержащие резюме результатов испытаний образцов продукции или материалов вместе с оценкой соответствия установленной спецификации. Оценка соответствия серии утвержденному регистрационному досье также основана (целиком или частично) на анализе данных, параметров и результатов, полученных в реальном времени (резюме и отчеты об отклонениях). Такой подход применим, если при производстве серии используется процессно-аналитическая технология (PAT);

отчеты - документы, отражающие выполнение конкретных заданий, проектов или расследований вместе с результатами, выводами и рекомендациями.

Параграф 3. Управление документацией

87. Установлены требования ко всем видам документов, и их соблюдают. Требования применяются в равной мере ко всем формам документов на различных видах носителей информации. Для сложных систем требуется хорошо задокументированное пояснение, валидация и адекватный контроль. Документы могут быть смешанными по форме, например, некоторые элементы в электронном виде, а

другие - на бумажном носителе. Устанавливают взаимосвязи и средства управления в отношении оригиналов документов, официальных копий, обработки данных и записей, как для смешанных, так и для однотипных систем документации. Внедряют соответствующие средства управления в отношении таких электронных документов, как шаблоны, формы и первичные документы. Соответствующие меры контроля для обеспечения целостности записей в течение срока хранения.

88. Документы тщательно разрабатываются, подготавливаются, согласовываются и распределяются. В зависимости от вида они отвечают требованиям соответствующих частей спецификаций исследуемого препарата, регистрационного досье, а также документов, подаваемых для получения лицензии на производство. Копирование оригинальных документов с целью получения рабочих документов не допускает возникновение каких-либо ошибок при копировании.

89. Регламентирующие документы утверждены и подписаны лицами, имеющими право подписи, с указанием даты. Содержание документов однозначные, документы имеют уникальную идентификацию. Определена дата введения в действие.

90. Регламентирующие документы имеют логичную структуру, обеспечивающую простоту их проверки. Стиль изложения документов соответствует их предполагаемому использованию. СОП, рабочие инструкции и методики написаны в форме, предполагающей обязательность их выполнения.

91. Документы в рамках системы управления качеством регулярно пересматривают и актуализируют, исключают использование устаревших версий.

92. Документы не оформляются в рукописном виде, однако если предусмотрено рукописное внесение в документы данных, то достаточно места для таких записей.

Параграф 4. Правила надлежащего документального оформления

93. Рукописные записи сделаны четко, разборчиво и так, чтобы внесенные данные нельзя было удалить.

94. Записи ведут при выполнении каждого действия и таким образом, чтобы проследить всю значимую деятельность, касающуюся производства лекарственных препаратов.

95. Любое изменение, вносимое в документ, подписаны и датированы. Изменение дает возможность прочтения первоначальной информации. Где применимо, указана причина изменения.

Параграф 5. Хранение документов

96. Четко определено, какая запись относится к каждому виду производственной деятельности, и где она находится. Обеспечены надежные меры контроля,

валидированные в соответствующих случаях, для обеспечения целостности записи на протяжении срока хранения.

97. Особые требования предъявляются к документации серии, которую хранят в течение 1 года после окончания срока годности этой серии или не менее 5 лет после выдачи разрешения на реализацию серии уполномоченным лицом в зависимости от того, какой срок дольше. Для лекарственных препаратов, предназначенных для клинических исследований, документацию серии хранят как минимум 5 лет после окончания или официального прекращения последних клинических исследований, в которых использовали эту серию. В требованиях законодательства к специфическим видам лекарственных препаратов (например, высокотехнологичные лекарственные препараты для наиболее современных видов лечения) установлены более длительные периоды хранения определенных документов.

98. Для других видов документации срок хранения зависит от видов деятельности, которые эта документация сопровождает. Критическую документацию, включая исходные данные (например, касающиеся валидации или стабильности), подтверждающие информацию регистрационного досье, хранятся на протяжении срока действия регистрационного удостоверения. Допустимо удалять определенную документацию (например, исходные данные, сопровождающие отчеты по валидации или стабильности), если данные были заменены полным комплектом новых данных. Обоснование таких действий оформлено документально. При этом учитывают требования к хранению документации серии (например, в случае данных по валидации процесса сопровождающие исходные данные хранят по крайней мере такое же время, как и документацию на все серии, для которых разрешение на выпуск подтверждено данными этих валидационных исследований).

Следующих разделах приведены примеры необходимых документов. В системе управления качеством описаны все документы, необходимые для гарантии качества продукции и безопасности пациентов.

Параграф 6. Спецификации

99. Имеются в наличии соответствующим образом утвержденные спецификации на исходные и упаковочные материалы и готовую продукцию с указанием даты утверждения.

Спецификации на исходные и упаковочные материалы

100. Спецификации на исходные материалы, первичные или печатные упаковочные материалы содержат следующую информацию (соответствующие ссылки на информацию, где применимо):

1) описание материалов, включающее в себя: наименование и внутренний код; ссылку на фармакопейную статью или на другую нормативную документацию или нормативный документ (при их наличии); наименование утвержденных поставщиков и,

если это возможно, производителя исходных и упаковочных материалов; образец печатных материалов;

2) инструкции по отбору проб и проведению испытаний;

3) качественные и количественные показатели с указанием допустимых пределов;

4) условия хранения и меры предосторожности;

5) срок годности или максимальный срок хранения до повторного контроля.

Спецификации на промежуточную и нерасфасованную продукцию

101. Спецификации на промежуточную и нерасфасованную продукцию в наличии для критических стадий или при ее приобретении и отгрузке. Эти спецификации аналогичны спецификациям соответственно на исходное сырье либо готовую продукцию.

Спецификации на готовую продукцию

102. Спецификации на готовую продукцию содержать следующие данные:

1) наименование лекарственного препарата и код (при необходимости);

2) состав или ссылка на соответствующий документ;

3) описание лекарственной формы и подробные сведения об упаковке;

4) инструкции по отбору проб и проведению испытаний или ссылка на соответствующий документ;

5) качественные и количественные показатели с указанием допустимых пределов;

6) условия хранения и особые меры предосторожности при использовании (при необходимости);

7) срок годности.

Параграф 7. Производственная рецептура и технологические инструкции

103. На каждый производимый лекарственный препарат и каждый размер серии имеются утвержденные письменные производственную рецептуру и технологические инструкции.

104. Производственная рецептура включает в себя:

1) наименование лекарственного препарата со ссылкой на код соответствии со спецификацией;

2) описание лекарственной формы, дозировки препарата и размера серии;

3) перечень всех исходных материалов, которые будут использоваться, с указанием количества каждого. Также указаны все вещества, которые могут исчезнуть в ходе технологического процесса;

4) ожидаемый выход готовой продукции с указанием допустимых пределов и выходы соответствующих промежуточных продуктов, где это возможно.

105. Технологические инструкции содержат:

1) данные о месте осуществления процесса и об основном оборудовании, которое при этом используется;

2) методы или ссылки на методы, которые используется для подготовки критического оборудования (например, очистка, монтаж, калибровка, стерилизация);

3) инструкции по проверке того, что оборудование и рабочее место свободны от предыдущей продукции, ненужных для запланированного процесса документов и материалов, а также по проверке чистоты оборудования и его готовности к следующему процессу;

4) подробные постадийные технологические инструкции (например, проверка материалов, предварительная обработка, порядок загрузки сырья, критические параметры процесса (время, температура и т. п.));

5) инструкции по всем видам контроля в процессе производства с указанием допустимых пределов;

6) требования к хранению нерасфасованной продукции при необходимости, включая требования к таре, маркировке и специальным условиям хранения, где это требуется;

7) все подлежащие соблюдению особые меры предосторожности.

Параграф 8. Инструкции по упаковке

106. Для каждого лекарственного препарата, размера и типа упаковки в наличии инструкции по упаковке. Как правило, они включают в себя следующие сведения (ссылки на них):

1) наименование лекарственного препарата, включая номер серии нерасфасованной продукции и готового продукта;

2) описание его лекарственной формы и дозировки (где применимо);

3) количество лекарственного препарата в окончательной упаковке, выраженное в штуках, единицах массы или объема;

4) полный перечень всех необходимых упаковочных материалов, включая их количества, размеры и типы с указанием кода или номера, относящихся к спецификациям на каждый упаковочный материал;

5) где применимо, образец или копия соответствующих печатных упаковочных материалов и образцы, указывающие на место нанесения номера серии и срока годности продукции;

6) требования по проверке того, что оборудование и рабочее место свободны от предыдущей продукции, документов или материалов, ненужных для запланированных операций по упаковке (очистка линии), также по проверке чистоты оборудования и его готовности к следующему процессу;

7) сведения о подлежащих соблюдению специальных мерах предосторожности (включая тщательную проверку зоны упаковки и оборудования), гарантирующих очистку упаковочной линии перед началом работы;

8) описание процесса упаковки со всеми основными вспомогательными операциями и используемым оборудованием;

9) описание контроля в процессе производства с указаниями по отбору проб и допустимых пределов.

Дополнительно разрабатываются иные документы, конкретизирующие положения производственной рецептуры и технологических инструкций.

Параграф 9. Записи по производству серии

107. На каждую произведенную серию сохраняют записи по производству серии.

Они основываются на соответствующих частях утвержденных документов (производственной рецептуры и технологических инструкций) и содержат следующую информацию:

1) наименование и номер серии продукции;

2) даты и время начала и завершения технологического процесса,

3) также основных промежуточных стадий;

4) фамилия и инициалы оператора (операторов) каждой основной технологической операции, а также лица, проверившего каждую из этих операций, при необходимости;

5) номер серии и (или) номер аналитического контроля, а также фактически отвешенное количество исходных материалов каждого вида

(включая номер серии и количество любого добавленного регенерированного или переработанного материала);

6) сведения о любой относящейся к делу технологической операции или любом действии, а также об основном использованном оборудовании;

7) записи по контролю в процессе производства с указанием исполнителей и полученных результатов;

8) выход продукции на различных стадиях производства;

9) сведения об особых проблемах с подписанным разрешением на любое отклонение от технологических инструкций;

10) подпись лица, ответственного за технологический процесс, указанием даты.

В случае если валидированный процесс подвергается постоянному мониторингу и контролю, автоматически создаваемые отчеты могут ограничиваться кратким резюме о соответствии и отчетами об отклонениях (отступлениях) от спецификации.

Параграф 10. Записи по упаковке серии

108. На каждую произведенную серию или часть серии сохраняют записи по упаковке серии. Они основываются на соответствующих частях инструкций по упаковке.

Записи по упаковке серии включают в себя следующие данные:

1) наименование и номер серии лекарственного препарата;

2) дата (даты) и время проведения операций по упаковке;

3) фамилия и инициалы оператора (операторов) каждой основной технологической операции, а также лица, проверившего каждую из этих операций, при необходимости;

4) записи проверок идентичности и соответствия инструкциям по упаковке, включая результаты контроля в процессе производства;

5) подробные сведения об осуществленных операциях по упаковке, включая ссылки на использованное оборудование и упаковочные линии;

6) образцы использованного печатного упаковочного материала, включая образцы с нанесенными номером серии, сроком годности и прочими дополнительными маркировочными данными, где применимо;

7) сведения об особых проблемах или необычных происшествиях

8) подписанным разрешением на любое отклонение от инструкций по упаковке;

9) количество и ссылка на номер или наименование всех печатных упаковочных материалов и нерасфасованной продукции, выданных, использованных, уничтоженных или возвращенных на склад, а также количество готового продукта для составления соответствующего баланса. Электронный контроль в процессе упаковки является основанием для невключения такой информации;

10) подпись лица, ответственного за процесс упаковки, с указанием даты.

Параграф 11. Процедуры и записи

109. На приемку каждой поставки каждого вида исходных материалов (в том числе нерасфасованной, промежуточной или готовой продукции), а также первичных, вторичных и печатных упаковочных материалов в наличии письменные процедуры и подтверждающие записи.

110. Записи по приемке содержат:

1) наименование материала в накладной и на таре;

2) внутризаводское наименование (если оно отличается от наименования, указанного в подпункте 1) настоящего пункта) и (или) код материала (при необходимости);

3) дату приемки;

4) наименование поставщика и наименование производителя;

5) номер серии производителя или кодовый номер;

6) общее количество полученных материалов и число единиц упаковок;

7) номер серии, присвоенный после приемки;

8) любые существенные замечания.

111. В наличии письменные процедуры по внутризаводской маркировке, карантину и хранению исходных, упаковочных и других материалов.

Параграф 12. Отбор проб

112. В наличии письменные процедуры по отбору проб, содержащие сведения об используемых методах и оборудовании, количествах, которые отбираются, и любых подлежащих соблюдению мерах предосторожности во избежание контаминации материала или любого ухудшения его качества.

Параграф 13. Проведение испытаний

113. В наличии письменные методики испытания образцов материалов и продукции на различных стадиях производства указанием используемых методов и оборудования. Проведенные испытания документально оформляются.

Параграф 14. Прочее

114. В наличии письменные процедуры, устанавливающие порядок выпуска и отклонения материалов и продукции, в частности выдачи уполномоченным лицом (лицами) разрешения на выпуск готовой продукции. Все записи доступны уполномоченному лицу. Внедрена система для обозначения специальных наблюдений и любых изменений в отношении критических данных.

115. Ведутся и сохраняются записи по реализации каждой серии продукции в целях облегчения отзыва этой серии в случае необходимости.

116. В наличии письменно изложенные политики, принципы, процедуры, планы, протоколы, отчеты и относящиеся к ним записи предпринятых действий или сделанных заключений, где применимо, в отношении:

1) валидации и квалификации процессов, оборудования и систем;

2) монтажа и калибровки оборудования;

3) переноса технологий;

4) технического обслуживания, очистки и дезинфекции;

5) персонала, включая списки лиц с образцами подписей, обучение настоящего Стандарта и техническим вопросам, переодеванию и гигиеническим требованиям, а также проверку

6) эффективности обучения;

7) мониторинга производственной среды;

8) мероприятий, направленных на осуществление контроля

появления и распространения вредителей;

9) претензий;

10) отзывов продукции;

11) возвратов продукции;

12) контроля изменений;

13) расследования отклонений и несоответствий;

14) внутреннего аудита качества (соответствия требованиям настоящего Стандарта) ;

15) обобщения записей (например, обзор качества продукции) при необходимости; аудита поставщиков.

117. В наличии четкие инструкции по эксплуатации основных единиц производственного и контрольно-аналитического оборудования.

118. Ведутся регистрационные журналы для наиболее важного или критического технологического и контрольно-аналитического оборудования, а также для помещений, где производилась продукция. В этих журналах регистрируется в хронологическом порядке любое использование этих помещений, оборудования и методов, проведение калибровки, технического обслуживания, очистки или ремонта с указанием дат и лиц, выполнивших эти работы.

119. Ведутся учет документов в рамках системы управления качеством.

Глава 6. Производство

Параграф 1. Принцип

120. Технологические операции осуществляются по четко установленным процедурам, они отвечают настоящему Стандарту для получения продукции требуемого качества и соответствовать разрешению (лицензии) на производство и регистрационному досье.

121. Производственный процесс осуществляется и контролируется квалифицированным персоналом.

122. Все действия, проводимые с материалами и продукцией, такие как приемка и карантин, отбор проб, хранение, маркировка, выдача в производство, технологический процесс, упаковка и реализация, осуществляют согласно письменным процедурам или инструкциям и оформляют документально.

123. Все поступающие материалы проверены, и гарантируют, что поставка соответствует заказу. Тара очищается (при необходимости) и маркируется с указанием требуемой информации.

124. Факты повреждения тары и упаковки и любые другие проблемы, которые неблагоприятно влияют на качество материалов, расследуются, оформляются документально, информация о них доложена в подразделения контроля качества.

125. Поступающие материалы и произведенная готовая продукция немедленно помещается в карантин, организованный по принципу раздельного хранения или за счет организационных мер, и содержится в нем до получения разрешения на их использование или реализацию.

126. Приемку закупаемых промежуточной и нерасфасованной продукции проводят в соответствии со Стандартом, действующими для исходных материалов.

127. Все материалы и продукцию хранят в соответствующих условиях, установленных их производителем, в определенном порядке, обеспечивающем разделение по сериям и установленную очередность использования складских запасов.

128. Проводятся проверки выходов и материального баланса, чтобы убедиться в отсутствии расхождений с допустимыми предельными значениями.

129. Не допускается одновременное или последовательное проведение операций с различными продуктами в одном и том же помещении, за исключением случаев, если не существует риска перепутывания или перекрестной контаминации.

130. Продукция и материалы защищены от микробной и другой контаминации на всех стадиях производства.

131. При работе с сухими материалами и продукцией принимаются особые меры предосторожности по предотвращению образования и распространения пыли. Это особенно важно при работе с высокоактивными и сенсибилизирующими веществами.

132. В течение всего процесса производства все используемые материалы, тара для нерасфасованной продукции, основные единицы оборудования и при необходимости помещения маркируются этикетками или иным способом с указанием производимой продукции или обрабатываемых материалов, а также их дозировки (где применимо) и номера серии. Там, где это приемлемо, такая маркировка также указывают стадию технологического процесса.

133. Этикетки, прикрепленные к контейнерам, оборудованию или помещениям, четкие, однозначные, а также соответствуют установленной на предприятии форме. Рекомендуется в дополнение к информации на этикетках для указания статуса (например, "в карантине", "принято", "отклонено", "чистое" и др.) использовать цветовую маркировку.

134. Контролируется правильность соединения трубопроводов и других частей оборудования, применяемых для транспортировки продукции из одной зоны в другую.

135. Не допускаются любые отклонения от инструкций или процедур. Если происходит отклонение, оно предварительно письменно санкционировано лицом, имеющим соответствующие полномочия, с привлечением (при необходимости) подразделения контроля качества.

136. В производственные помещения входит только персонал, имеющий право доступа в них.

Параграф 2. Предотвращение перекрестной контаминации при производстве

137. Производство продукции нелекарственного назначения не осуществляется в помещениях и на оборудовании, предназначенных для производства лекарственных средств, но, если это обосновано, может быть разрешено, в случае, если приняты меры по предотвращению перекрестной контаминации лекарственных средств в соответствии с мерами, указанными ниже и в главе 3 настоящего Стандарта.

Производство и (или) хранение таких технических ядов, как пестициды (кроме случаев, когда они используются для производства лекарственных средств) и гербициды, недопустимо в помещениях, используемых для производства и (или) хранения лекарственных средств.

138. Предотвращается контаминация исходных материалов или продукции другими исходными материалами или продукцией. Такой риск случайной перекрестной контаминации, возникающий в результате неконтролируемого распространения пыли, газов, паров, аэрозолей, генетического материала или организмов от активных веществ, других исходных материалов и продуктов в процессе обработки, от остатков на оборудовании и с одежды операторов, оценен. Степень риска зависит от природы контаминирующего материала и контаминируемой продукции.

Наиболее опасной является контаминация лекарственных средств, предназначенных для инъекций, а также принимаемых в течение длительного времени.

Тем не менее контаминация любой продукции представляет риск для безопасности пациентов в зависимости от характера и степени контаминации.

139. Перекрестную контаминацию предотвращают, прежде всего за счет надлежащего проектирования помещений и оборудования, как указано в главе 3 настоящего Стандарта. Это подкрепляется соответствующим дизайном процесса и внедрением любых соответствующих технических или организационных мер, в том числе эффективных и воспроизводимых процессов очистки для контроля риска перекрестной контаминации.

140. Для оценки и контроля риска перекрестной контаминации производимой продукции используется процесс управления рисками для качества, включая оценку активности и токсикологическую оценку. Также принимают во внимание такие факторы, как дизайн (проект) и использование помещений и оборудования, потоки персонала материалов, микробиологический контроль, физико-химические характеристики активных веществ, параметры процесса, возможности процессов очистки и аналитические возможности в отношении соответствующих пределов, установленных исходя из оценки производимой продукции. Результат процесса управления рисками для качества является основанием для определения необходимости и уровня, до которого помещения и оборудование выделяется для конкретного лекарственного средства или группы лекарственных средств. Уровень выделения варьируется от специально выделенных частей, контактирующих с продуктом, до выделения всего производства. Может быть приемлема локализация производственной деятельности в выделенных автономных производственных зонах на многоцелевом участке, где это оправданно.

141. Результаты процесса управления рисками для качества стать основой для определения уровня технических и организационных мер, необходимых для контроля

рисков перекрестной контаминации. Эти меры могут включать, не ограничиваясь этим, следующее.

Технические меры:

1) выделенные производства (помещения и оборудование);

2) автономные производственные площади, имеющие отдельное технологическое оборудование и отдельные системы вентиляции и кондиционирования воздуха (HVAC) . Также может быть желательным изолировать определенные вспомогательные системы от тех, которые используются в других зонах;

3) дизайн производственного процесса, помещений и оборудования, позволяющий свести к минимуму возможность перекрестной контаминации в процессе обработки, эксплуатации, технического обслуживания и очистки;

4) использование "закрытых систем" для обработки и передачи материала (продукта) между оборудованием;

5) использование систем с физическим барьером, в том числе изоляторов, как меры по локализации;

6) контролируемое удаление пыли вблизи источника загрязнения, например через локальные вытяжные устройства;

7) выделение технологического оборудования, частей, контактирующих с продуктом, или отдельных частей, которые труднее всего очищать (например, фильтры), инструментов для обслуживания;

8) использование одноразовых технологий;

9) использование оборудования, спроектированного с учетом облегчения очистки;

10) надлежащее использование воздушных шлюзов и каскада давлений для локализации потенциального содержащегося в воздухе контаминанта в пределах определенной зоны;

11) сведение к минимуму риска загрязнения, вызванного рециркуляцией или повторным использованием неочищенного или недостаточно очищенного воздуха;

12) использование систем автоматической очистки на месте с валидированной результативностью;

13) разделение зон мойки оборудования, сушки и хранения для общих зон очистки.

Организационные меры:

14) выделение всего производства или автономных производственных площадей на основе кампаний (выделение с разделением во времени) с последующей очисткой с валидированной результативностью;

15) хранение специальной защитной одежды внутри зон, где обрабатываются продукты с высоким риском перекрестной контаминации;

16) верификация очистки после выпуска каждого продукта в целях поддержания эффективности подхода управления риском для качества в отношении продукции высокого риска;

17) верификация очистки поверхностей, не контактирующих с продукцией, и мониторинг воздуха в производственной зоне и (или) прилегающих зонах в зависимости от риска контаминации для подтверждения эффективности мер против контаминации взвешенными частицами или путем механического переноса;

18) специальные меры по обращению с отходами, загрязненными промывными водами и загрязненной одеждой;

19) регистрация случаев проливания и рассыпания, инцидентов или отклонений от процедур;

20) разработка процессов очистки для помещений и оборудования таким образом, чтобы процессы очистки сами по себе не представляли риска перекрестной контаминации;

21) разработка подробных форм для записей в процессе очистки для обеспечения выполнения очистки в соответствии с утвержденными процедурами и использование этикеток статуса очистки оборудования и производственных зон;

22) использование общих зон очистки при совместимости процессов;

23) надзор за поведением персонала для обеспечения эффективности обучения и соответствия надлежащим мероприятиям процедурного контроля.

142. Мероприятия по предотвращению перекрестной контаминации и их эффективность периодически проверяют в соответствии с установленными процедурами.

Параграф 3. Валидация

143. Мероприятия по валидации способствуют выполнению настоящего Стандарта и проводятся в соответствии с установленными процедурами. Результаты проведенных мероприятий и заключения по ним оформляются документально.

144. При введении новой производственной рецептуры или нового метода производства доказывают их пригодность для серийного производства. Доказано, что данный процесс при использовании предусмотренных материалов и оборудования позволяет постоянно производить продукцию требуемого качества.

145. Существенные изменения производственного процесса, включая любое изменение оборудования или исходных и упаковочных материалов, которое повлияют на качество продукции и (или) воспроизводимость процесса, проходят валидацию.

146. Процессы и процедуры подвергают периодической ревалидации (повторной валидации) для гарантии того, что они остаются пригодными для достижения определенных результатов.

Параграф 4. Исходные материалы

147. В рамках фармацевтической системы качества задокументированы выбор, квалификация, утверждение и поддержание статуса поставщиков исходных материалов наряду с закупками и приемкой. Уровень контроля пропорционален рискам, связанным с конкретными материалами, с учетом источника их происхождения, производственного процесса, сложности цепи поставки конечного назначения материала в лекарственном средстве. Для каждого утвержденного поставщика или материала имеется подтверждающие свидетельства. Персоналу, вовлеченному в эту деятельность, имеют актуальные знания о поставщиках, цепях поставок и связанных с ними рисках. По возможности исходные материалы приобретают непосредственно у их производителя.

148. Требования к качеству исходных материалов, установленные производителем лекарственного препарата, согласованы с поставщиками. Соответствующие аспекты производства, испытаний и контроля, в том числе требования к обработке, маркировке, упаковыванию и реализации, процедуры по рассмотрению претензий, отзыву и изъятию, зафиксированы в официальных соглашениях по качеству или в спецификациях.

149. Для утверждения и поддержания статуса поставщиков активных фармацевтических субстанций и вспомогательных веществ требуется следующее.

Для активных фармацевтических субстанций:

1) устанавливается прослеживаемая цепь поставки. Связанные с цепью поставки риски (от исходных материалов для активной фармацевтической субстанции до готового лекарственного препарата) подвергается формальной оценке и периодической проверке. Существует соответствующие меры по снижению степени риска в отношении качества фармацевтической субстанции;

2) в наличии и сохраняться записи о прослеживаемости каждой цепи поставки;

3) проводятся аудиты производителей и дистрибьюторов фармацевтических субстанций, в целях подтверждения соответствия требованиям надлежащей производственной практики и надлежащей дистрибьюторской практики. Держатель лицензии на производство лекарственного препарата обязан проверять соблюдение таких требований самостоятельно либо через лицо, действующее от его имени по контракту;

4) для обеспечения оценки соблюдения настоящего Стандарта аудиты имеют соответствующую продолжительность и область аудита. Уделяется внимание источникам потенциальной перекрестной контаминации от других материалов, используемых на производственной площадке. Отчет полностью отражает всю информацию, включая любые обнаруженные в результате аудита недостатки. Осуществляются все необходимые корректирующие и предупреждающие действия;

5) последующие аудиты проводятся с установленной на основе анализа рисков периодичностью для обеспечения соблюдения стандартов и дальнейшего использования утвержденной цепи поставки.

Для вспомогательных веществ:

6) вспомогательные вещества и поставщики вспомогательных веществ контролируется на основе результатов формализованной системы оценки рисков для качества.

150. В каждой поставке исходных материалов тара проверена на целостность упаковки, в том числе целостность пломб, также на соответствие сведений, указанных в накладной, этикеткам поставщика и утвержденной производителем и поставщиком информации, одобренной производителем лекарственного препарата. Приемочные проверки задокументированы.

151. Если одна поставка материала состоит из различных серий, то каждую серию рассматривают как отдельную в отношении отбора проб, проведения испытания и выдачи разрешения на использование.

152. Находящиеся в складской зоне исходные материалы соответствующим образом маркируются согласно подпункту 350 части I настоящего Стандарта. Этикетки содержат следующую информацию:

1) присвоенное наименование продукции и при необходимости внутризаводской код;

номер серии, присвоенный при получении;

2) статус содержимого, где применимо (например, в карантине, на испытании, разрешено, отклонено);

3) срок годности или дата, после которой требуется повторный контроль, где применимо.

Если используются полностью компьютеризированные системы хранения, то указанная информация не обязательно содержатся на этикетке в читаемой форме.

153. Определяются соответствующие процедуры или меры, гарантирующие подлинность содержимого каждой единицы тары исходных материалов. Тара, из которой были отобраны пробы, промаркирована согласно подпункту 205 части I настоящего Стандарта.

154. Используется только те исходные материалы, использование которых разрешено подразделением контроля качества и срок годности которых еще не истек.

155. Производители готовой продукции отвечают за все испытания исходных материалов, которые указаны в регистрационном досье1. Производители готовой продукции могут использовать частично или полностью результаты испытаний утвержденного производителя исходных материалов, но как минимум выполнить испытание на подлинность каждой серии согласно приложению № 82.

156. Обоснование передачи испытаний для исполнения сторонней организацией оформляются документально. Соблюдаются следующие требования:

1) уделяется особое внимание контролю за распределением (транспортированием, оптовой реализацией, хранением и поставкой) исходных материалов в целях поддержания характеристик качества исходных материалов и обеспечения того, чтобы результаты испытаний были по-прежнему применимы к поставленным материалам;

2) производитель лекарственного препарата проводит аудиты площадки (площадок) , осуществляющих испытания исходных материалов (в том числе и отбор проб), как самостоятельно, так и через третьих лиц с периодичностью, определенной с учетом рисков. Это для гарантии соответствия требованиям надлежащей производственной практики, спецификациям и методам испытаний, описанным в регистрационном досье;

3) сертификат анализа, представленный производителем (поставщиком) исходных материалов, подписан назначенным лицом с соответствующей квалификацией и опытом.

Подпись гарантирует, что каждая серия была проверена на соответствие согласованным спецификациям исходных материалов, если такое свидетельство не представляется отдельно;

4) Аналогичный подход применяют к упаковочным материалам, как указано в пункте 369 настоящего Стандарта.

5) Испытания исходного сырья на подлинность выполняются в соответствии с методами и спецификациями соответствующего регистрационного досье. Производитель лекарственного препарата имеет соответствующий опыт работы с производителем исходных материалов (в том числе через дистрибьютора), включающий оценку ранее полученных от него серий исходных материалов и историю их соответствия, для принятия решения о сокращении объема собственных (внутренних) испытаний. Учитывают любые существенные изменения в процессах производства или испытаний;

6) производитель лекарственного препарата осуществляет (самостоятельно или с использованием отдельной утвержденной контрактной лаборатории) полный контроль с периодичностью, определенной с учетом рисков, и сравнивать результаты с сертификатом анализа поставщика или производителя исходных материалов с целью проверки надежности последнего. Если в ходе испытаний выявятся расхождения, то проводится расследование и приняты соответствующие меры. Сертификаты анализа поставщика или производителя исходных материалов не принимаются до тех пор, пока эти меры не будут завершены.

157. Исходные материалы выдаются только специально назначенными лицами в соответствии с документально оформленной процедурой, чтобы гарантировать, что нужные исходные материалы точно отвешены или отмерены в чистую и надлежащим образом маркированную тару.

158. Каждый выданный материал, его масса или объем подвергаются независимой проверке с записью результатов.

159. Исходные материалы, выданные для каждой серии, хранятся в одном месте и иметь соответствующую маркировку.

Параграф 5. Технологические операции: промежуточная и нерасфасованная продукция

160. Перед началом любой технологической операции принимаются меры, гарантирующие, что рабочая зона и оборудование очищены и освобождены от любых исходных материалов, продукции, остатков продукции или документации, не имеющих отношения к запланированной операции.

161. Промежуточную и нерасфасованную продукцию хранят в надлежащих условиях.

162. Критические процессы проходят валидацию согласно подпунктам 143 - 146 части I настоящего Стандарта.

163. Проводятся и оформляются документально необходимый контроль в процессе производства и контроль производственной среды.

164. Любое существенное отклонение от ожидаемого выхода продукции оформляются документально и расследовано.

Параграф 6. Упаковочные материалы

165. Закупке и контролю первичных и печатных упаковочных материалов, а также обращению с ними уделяют такое же внимание, как и в случае с исходными материалами.

166. Особое внимание уделяют печатным материалам. Их хранят в надежных условиях, исключающих доступ посторонних лиц. Разрезанные этикетки и другие разрозненные печатные материалы хранятся и транспортируются раздельно в закрытой таре, исключающей их перепутывание. Разрешение на использование упаковочных материалов выдаются только специально назначенными лицами в соответствии с утвержденной и документально оформленной процедурой.

167. Каждой поставке или серии первичных или печатных упаковочных материалов присвоен идентификационный номер или идентификационный знак.

168. Просроченные или непригодные к использованию печатные или первичные упаковочные материалы уничтожаются с документальным оформлением.

Параграф 7. Операции по упаковке

169. При составлении планов операций по упаковке особое внимание уделяется сведению к минимуму риска перекрестной контаминации, перепутывания или подмены . Не допускается упаковывать продукцию различных видов в непосредственной

близости друг от друга за исключением случаев, предусматривающих физическое разделение.

170. Перед началом операций по упаковке предпринимаются меры, гарантирующие, что рабочая зона, упаковочные линии, печатные машины и другое оборудование являются чистыми и не содержат любые использовавшиеся ранее лекарственные препараты, материалы или документы, если они не требуются для запланированной операции. Очистку линии проводят согласно соответствующей процедуре.

171. Наименование и номер серии упаковываемой продукции указаны на каждом упаковочном месте или линии.

172. При поступлении продукции и упаковочных материалов на участок упаковки проверят их количество, идентичность и соответствие инструкциям по упаковке.

173. Материалы первичной упаковки чистые до начала операции наполнения. Уделяют внимание предотвращению и устранению любой контаминации, такой как осколки стекла и металлические частицы.

174. Как правило, маркировку наносят как можно быстрее после фасовки и укупорки. До нанесения маркировки принимают необходимые меры, исключающие перепутывание или ошибочную маркировку.

175. Правильность выполнения любых печатных операций (нанесения номеров серий, срока годности), осуществляемых либо как отдельная технологическая операция , либо в процессе упаковки, тщательно контролируют и оформляют документально. Особое внимание уделяют ручной маркировке, которую регулярно перепроверяют.

176. Особые меры предосторожности соблюдаются при использовании разрезанных этикеток и нанесении штампов вне линии упаковки. Для предотвращения перепутывания печатного материала предпочтительнее использовать этикетки в рулоне вместо разрезанных этикеток.

177. Проводят проверки, гарантирующие, что все электронные устройства считывания кода, счетчики этикеток и аналогичные устройства работают правильно.

178. Маркировка упаковочных материалов, нанесенная с помощью печати или методом тиснения, отчетливая и устойчивая к выцветанию или стиранию.

179. При контроле процесса упаковки продукции на линии проверяют, как минимум, следующее:

1) общий внешний вид упаковок;

2) комплектность упаковок;

3) использование надлежащих видов продукции и упаковочных материалов;

4) правильность нанесения любой маркировки;

5) правильность работы контрольных устройств на линии.

Образцы, взятые с упаковочной линии, не возвращают повторно на линию.

180. Если при упаковке продукции возникли непредвиденные обстоятельства, она возвращается в производство только после специальной проверки, проведения

расследования и с разрешения лица, имеющего соответствующие полномочия. Указанные действия оформляются в виде протокола, который хранят в установленном порядке.

181. При существенном или необычном расхождении, установленном во время составления баланса между количеством нерасфасованной продукции, печатного упаковочного материала и числом произведенных единиц готовой продукции, проводят расследование и устанавливают причину этого расхождения до выдачи разрешения на выпуск.

182. После завершения операций по упаковке любые оставшиеся упаковочные материалы с нанесенным на них номером серии уничтожаются с последующим документальным оформлением. Возврат на склад немаркированных упаковочных материалов производится в соответствии с утвержденной процедурой.

Параграф 8. Готовая продукция

183. До выдачи разрешения на выпуск готовая продукция содержится в карантине в условиях, установленных производителем.

184. До момента получения разрешения на выпуск проводится оценка готовой продукции и документации в порядке, установленном главой 6 настоящего Стандарта.

185. После выдачи разрешения на выпуск готовая продукция хранится как пригодный для реализации запас в условиях, установленных производителем.

Параграф 9. Отклоненные, повторно использованные и возвращенные материалы и продукция

186. Отклоненные материалы и продукция имеет четкую маркировку и храниться раздельно в зонах с ограниченным доступом. Они подлежат возврату поставщику, переработке (если это допустимо) или уничтожению. Любые выполненные действия оформляется документально и утверждается лицами, имеющими соответствующие полномочия.

187. Переработка отклоненной продукции допускается в исключительных случаях при условии отсутствия ухудшения качества готовой продукции и выполнения всех требований спецификаций. Переработку осуществляют в соответствии с утвержденной процедурой после оценки возможного риска с последующим документальным оформлением.

188. Повторное использование всей серии или части ранее произведенных серий соответствующего качества путем объединения с серией такой же продукции на определенной стадии производства санкционировано заранее. Такое введение

осуществляют в соответствии с установленной процедурой с учетом оценки возникающих рисков, включая любое возможное влияние на срок годности. Деятельность по повторному использованию оформляют документально.

189. Необходимость дополнительного контроля любой готовой продукции, прошедшей переработку, или продукции, в которую была включена повторно использованная продукция, определяет подразделение контроля качества.

190. Возвращенная с рынка продукция, над которой был утрачен контроль со стороны производителя, уничтожается, за исключением случаев, когда нет сомнений, что ее качество является удовлетворительным. Решение о повторной реализации, перемаркировке или повторном использовании может быть принято только после критической оценки, проведенной подразделением контроля качества в соответствии с письменной процедурой. При этом учитывается характер продукции, ее предысторию и состояние, соблюдение специальных условий хранения и время, прошедшее с даты выпуска. При любых сомнениях в отношении качества продукции не допускается ее повторное использование или повторный выпуск, но допускается ее химическая переработка с целью регенерации активных ингредиентов. Все выполняемые действия оформляются документально.

Параграф 10. Нехватка продукции в связи с производственными затруднениями

191. Производитель сообщает держателю регистрационного удостоверения о любых затруднениях в производственных операциях, которые приведут к необычному ограничению поставки. Такое сообщение осуществляется своевременно для упрощения процедуры уведомления об ограничениях поставки со стороны держателя регистрационного удостоверения, направляемого в адрес уполномоченных органов.

Глава 7. Контроль качества

Параграф 1. Принцип

192. Положения настоящего раздела рассматривается в сочетании с положениями всех соответствующих разделов настоящего Стандарта.

Контроль качества распространяется как на процедуры отбора проб, спецификации и на проведение испытаний, так и на процедуры организации, документирования и выпуска, гарантирующие проведение необходимых испытаний, а также обеспечивающие то, что исходные и упаковочные материалы не разрешены для использования, продукция - для реализации и поставки до тех пор, пока их качество не будет признано соответствующим установленным требованиям.

Контроль качества не ограничивается лабораторными работами и вовлечен в принятие всех решений, касающихся качества продукции. Основополагающим

принципом для удовлетворительной работы подразделения контроля качества считается его независимость от производства.

193 У каждого производителя имеется подразделение контроля качества, независимое от других подразделений и отделов. Руководитель этого подразделения имеет соответствующие квалификацию и опыт, в его распоряжении одна или несколько контрольных лабораторий. Подразделение обеспечивает достаточными ресурсами для эффективного выполнения мероприятий по контролю качества.

194. Основные должностные обязанности руководителя подразделения контроля качества изложены в главе 2 части I настоящего Стандарта. Подразделение контроля качества имеют также и иные обязанности, такие как разработка, валидация и обеспечение выполнения всех процедур по контролю качества, наблюдение за контрольными и (или) архивными образцами материалов и продукции, обеспечение правильной маркировки упаковок с материалами и продукцией, мониторинг стабильности продукции, участие в расследовании претензий в отношении качества продукции и др. Проведение всех операций и их результаты требуют документального оформления.

195. Оценка готовой продукции охватывает все относящиеся к ней факторы, включая условия производства, результаты испытаний в процессе производства, обзор производственной документации (включая документацию по упаковке), соответствие требованиям спецификаций на готовую продукцию и проверку окончательной упаковки.

196. Персонал подразделения контроля качества имеет доступ в производственные зоны для осуществления отбора проб и при необходимости проведения расследования.

Параграф 2. Надлежащая лабораторная практика контроля качества

197. Помещения и оборудование контрольных лабораторий отвечает общим и специфическим требованиям, предъявляемым к зонам контроля качества, указанным в главе 3 части I настоящего Стандарта.

Для предотвращения возможности случайной перекрестной контаминации лабораторное оборудование не перемещается между зонами с высокой степенью риска на рутинной основе.

В частности, микробиологическая лаборатория организуется таким образом, чтобы свести к минимуму риск перекрестного загрязнения.

198. Персонал, помещения и оборудование контрольных лабораторий соответствуют задачам, обусловленным характером и объемом производственных операций. В ряде случаев использование внешних лабораторий при условии выполнения ими требований, указанных в главе 7 части I настоящего Стандарта, и внесения соответствующих записей в документы по контролю качества.

Параграф 3. Документация

199. Документация лабораторий соответствует требованиям, указанным в главе 4 части I настоящего Стандарта. Основная часть этой документации относится к контролю качества.

подразделении контроля качества доступна следующая документация:

1) спецификации;

2) процедуры, описывающие отбор проб, проведение испытаний, записи (в том числе аналитические рабочие листы и (или) лабораторные журналы), регистрацию и проверку;

3) процедуры и записи калибровки и квалификации измерительных приборов и технического обслуживания оборудования;

4) порядок расследования результатов, имеющих отклонения от спецификаций и выходящих за пределы тенденций (трендов);

5) аналитические отчеты (или) сертификаты анализа или другие документы, подтверждающие качество;

6) данные мониторинга производственной среды (воздух, вода, другие технологические среды), где они требуются;

7) записи по валидации методик испытаний, где применимо.

200. Любую документацию по контролю качества, связанную с досье на серию лекарственного средства, хранят в соответствии с требованиями к сохранению документации серии, предусмотренными главой 4 части I настоящего Стандарта.

201. Для некоторых видов данных (результатов испытаний, выходов, контроля производственной среды и др.) записи ведутся способом, позволяющим проводить оценку существующих тенденций (трендов). Любые данные с отклонениями от требований спецификации, выходящие за пределы тенденций (трендов), рассматриваются и направляются для проведения расследований.

202. В дополнение к информации, являющейся частью документации серии, сохраняются и доступны другие исходные данные, зафиксированные в таких документах, как лабораторные журналы и (или) записи.

Параграф 4. Отбор проб

203. Отбор проб осуществляют и документально оформлять в соответствии с документированными процедурами, которые определяют:

1) метод отбора проб;

2) используемое оборудование;

3) количество проб, которое отбирается;

4) инструкции по любому требуемому разделению пробы;

5) тип и состояние контейнера, используемого для проб;

6) идентификацию контейнеров с отобранными пробами;

7) любые подлежащие соблюдению особые меры предосторожности, особенно при отборе проб стерильных или вредных веществ; условия хранения;

8) инструкции по очистке и хранению оборудования для отбора проб.

204. Переданные для испытаний образцы репрезентативны для серии материала или продукции, из которой они отобраны. Могут быть также отобраны другие пробы для контроля наиболее важных этапов процесса (например, его начала или окончания). Используемый план отбора проб надлежащим образом обоснован и базироваться на принципах управления рисками.

205. Контейнеры с образцами имеют этикетку указанием их содержимого (номер серии), дату отбора проб, а также обозначение тарных мест, из которых были отобраны образцы. Работа с ними ведется таким образом, чтобы свести к минимуму риск перепутывания и защитить образцы от неблагоприятных условий хранения.

206. Дополнительные требования в отношении контрольных и архивных образцов приведены в приложении № 19 настоящего Стандарта.

Параграф 5. Проведение испытаний

207. Методики испытаний валидированы. Лаборатория, которая использует методику испытаний и которая не выполняла ее первоначальную валидацию, верифицирует пригодность методики испытаний. Все операции по проведению испытаний, описанных в соответствующих документах регистрационного досье, проводят в соответствии с утвержденными методиками.

208. Полученные результаты документированы. Результаты параметров, определенных в качестве показателей качества или как критические, и все вычисления проверяются на согласованность друг с другом и оценивать для них тенденции (тренды). Все расчеты тщательно проверяют.

209. Проведенные испытания документируются.

Записи включают в себя следующие данные:

1) наименование исходных материалов или продукции и, где применимо, лекарственной формы;

2) номер серии и, где применимо, наименование производителя и (или) поставщика;

3) ссылки на соответствующие спецификации и методики проведения испытаний;

4) результаты испытания, включая наблюдения и расчеты, и ссылки на все сертификаты анализа;

5) даты проведения испытаний;

6) фамилии и инициалы лиц, проводивших испытания;

7) фамилии и инициалы лиц, проверивших проведение испытаний и расчетов (где применимо);

8) однозначное заключение о выдаче разрешения или отклонении продукции (или решение о другом статусе), дата и подпись ответственного лица;

9) ссылки на использованное оборудование.

210. Весь контроль в процессе производства, включая и тот, который выполняются в производственной зоне производственным персоналом, осуществляются в соответствии с методиками, утвержденными подразделением контроля качества, а его результаты - документально оформляются.

211. Особое внимание уделяют качеству лабораторных реактивов, мерной посуды, титрованных растворов, стандартных образцов и питательных сред. Их готовят и контролируют в соответствии с документированными процедурами. Уровень контроля соразмерен с их назначением и доступными данными о стабильности.

212. Стандартные образцы признаются пригодными для использования по назначению. Их квалификация и сертификация в качестве таковых однозначно устанавливается и документируется. В качестве первичных стандартных образцов предпочтительно использование фармакопейных стандартных образцов из официально признанных источников (при их наличии), если иное не обосновано в полной мере (использование вторичных стандартных образцов разрешено, если была продемонстрирована и документирована их прослеживаемость до первичных стандартных образцов). Эти фармакопейные образцы используются в целях, описанных в соответствующих фармакопейных статьях (монографиях), если иное не разрешено уполномоченным органом.

213. Лабораторные реактивы, растворы, стандартные образцы и питательные среды, маркируются с указанием даты приготовления и, где применимо, вскрытия, и подписи исполнителя. На этикетках указываются сроки годности реактивов и питательных сред, а также особые условия их хранения. Для титрованных растворов указывают дату последнего установления титра и соответствующий последний действующий коэффициент поправки.

214. При необходимости на контейнере указывают дату получения каждого вещества, используемого для проведения испытаний (например, реактивов, растворов и стандартных образцов). Соблюдаются инструкции по их использованию и хранению. В определенных случаях после получения или перед использованием реактивов проводятся их испытания на идентичность и (или) иного испытания.

215. Питательные среды готовятся в соответствии с требованиями производителя среды, если иное научно не обосновано. Пригодность всех питательных сред проверяются перед их использованием.

216. Использованные микробиологические среды и штаммы подвергаются деконтаминации в соответствии со стандартной процедурой и утилизированы таким

образом, чтобы предотвратить перекрестную контаминацию и сохранение остатков. Сроки хранения используемых микробиологических сред устанавливаются, документируются и научно обосновываются.

217. Животных, используемых для контроля компонентов, материалов или продукции, помещают в карантин перед работой ними. Животных содержат и контролируют таким образом, чтобы обеспечить их пригодность для запланированного использования. Животные идентифицируется. Ведутся соответствующие записи, отражающие историю их использования.

Параграф 6. Программа текущего испытания стабильности

218. После начала реализации зарегистрированного лекарственного средства проводят мониторинг стабильности лекарственного средства согласно действующей на постоянной основе программе, которая позволила бы выявить любую проблему (например, изменения уровней примесей или профиля растворения) со стабильностью продукции данного состава во вторичной (потребительской) упаковке.

219. Целями программы текущего изучения стабильности являются осуществление мониторинга продукта на протяжении всего срока его годности и определение того, что продукт остается (и можно ожидать, что останется) в пределах своих спецификаций при хранении в указанных в маркировке условиях.

220. Эта программа, главным образом, относится к лекарственному средству в упаковке, предназначенному для реализации, однако уделяют внимание и нерасфасованной продукции. Например, если нерасфасованную продукцию хранят длительное время перед упаковкой и (или) передачей с производственного участка на участок упаковки, оцениваются и изучаются влияние таких условий на стабильность упакованной продукции. Дополнительно обращают внимание на промежуточную продукцию, которая хранится и используется в течение длительного периода. Исследование стабильности восстановленного продукта (приготовленного перед применением) проводят при разработке лекарственного средства, текущий контроль стабильности такой продукции не требуется. Однако, где применимо, проводится контроль стабильности восстановленного продукта.

221. Программа текущего испытания стабильности излагается в письменном виде в соответствии с общими правилами, приведенными в главе 4 части I настоящего Стандарта, а результаты официально представлены в виде отчета. Оборудование, используемое для программы текущего испытания стабильности (в частности, климатические камеры), проходит квалификацию и обслуживаться в соответствии с общими правилами, указанными в главе 3 части I настоящего Стандарта и приложении № 15.

222. План и (или) протокол текущего испытания стабильности охватывает период до окончания срока годности и содержит следующие данные (но не ограничивается ими):

1) количество серии (серий) для различных дозировок и разных размеров серий, если это применимо;

2) соответствующие физические, химические, микробиологические и биологические методы испытаний;

3) критерии приемлемости;

4) ссылки на методики испытаний;

5) описание системы контейнера (укупорочный элемент);

6) частота испытаний (точки контроля во времени);

7) описание условий хранения;

8) другие необходимые параметры, специфические для данного лекарственного средства.

223. План и (или) протокол текущего испытания стабильности имеют отличия от плана первоначального долгосрочного испытания стабильности, представленного в регистрационном досье, при условии обоснования и документирования этого в плане.

224. Количество серий и частота испытаний обеспечивает необходимое количество данных, чтобы иметь возможность провести анализ тенденций. Если не обосновано иное, в программу испытания стабильности ежегодно включают как минимум одну серию произведенного лекарственного средства в каждой дозировке и в каждом виде первичной упаковки (исключением являются случаи, когда течение года не произведено ни одной серии). Если для текущего испытания стабильности лекарственных средств используют животных и не существует альтернативных валидированных методик, частоту испытаний можно устанавливать с учетом подхода, связанного с оценкой риска. При условии научного обоснования используются планы с применением брэкетинга и построения матриц.

225. В некоторых случаях в программу текущего испытания стабильности включают дополнительные серии. Например, текущее испытание стабильности осуществляют после любого значительного изменения или значительного отклонения в процессе производства или упаковывания. Для включения в программу принимаются во внимание любые операции по повторному использованию, переработке или регенерации.

226. Результаты текущего испытания стабильности доступны ключевому персоналу и, в частности, уполномоченному лицу (лицам). Если текущее изучение стабильности проводится на площадке, отличной от производственной площадки, на которой производится нерасфасованный продукт или готовая продукция, то между

соответствующими сторонами заключается письменное соглашение. Результаты текущего испытания стабильности представляют на площадку производства для их обзора уполномоченным органом (организацией).

227. Результаты, выходящие за пределы спецификации, или существенные нетипичные тенденции (тренды) расследуется.

В любом подтвержденном результате, выходящем за пределы спецификации, или существенной негативной тенденции (тренда) сообщают соответствующим уполномоченным органам или организациям. Рассматривают возможное влияние на серии, выпущенные на рынок, в соответствии с главой 8 части I настоящего Стандарта и проконсультироваться с соответствующим уполномоченным органам.

228. Ведутся в письменном виде заключения по всем полученным данным, в том числе любые промежуточные выводы по программе. Такие заключения подвергают периодическому обзору.

Параграф 7. Трансфер (передача) методик испытаний

229. До трансфера (передачи) методики испытаний передающая сторона убеждается в том, что методика (и) испытания соответствуют описанной в регистрационном досье.

Проводятся проверки первоначальной валидации методики испытаний для гарантии соответствия действующим рекомендациям. До начала процесса технического трансфера проводятся и документально оформляются анализ расхождений, что требуется для определения необходимости проведения каких-либо дополнительных валидационных работ.

230. Трансфер (передача) методик испытаний от одной лаборатории (передающей лаборатории) в другую лабораторию (принимающая лаборатория) описан в подробном протоколе.

231. Протокол трансфера (передачи) методик испытаний включает следующее:

1) идентификация испытаний, которые выполняется, и соответствующие методики испытаний, подлежащие передаче;

2) идентификация дополнительных требований к обучению;

3) идентификация стандартов и образцов для испытаний;

4) идентификация любых специальных условий транспортировки хранения образцов для испытаний;

5) критерии приемлемости, которые основываются на текущих валидационных исследованиях методологии.

232. Отклонения от протокола расследуются до завершения процесса трансфера (передачи) методик испытаний. Отчет о трансфере (передаче) методик испытаний содержит сравнительный результат процесса и определяет области, требующие дальнейшей ревалидации методик испытаний, если применимо.

233. Если применимо, рассматривают особые требования, описанные в руководствах и касающиеся трансфера конкретных аналитических методик (например, спектроскопии в ближней инфракрасной области).

Глава 8. Деятельность, передаваемая для выполнения другому лицу (аутсорсинг)

Параграф 1. Принцип

234. Любая деятельность, на которую распространяются настоящий Стандарт и которая передана другому лицу (аутсорсинг), надлежащим образом определяется, согласуется и контролируется во избежание разночтений, способных привести к неудовлетворительному качеству продукции или выполняемых работ. Соглашение между заказчиком и исполнителем оформляется в письменном виде с указанием четко определенных обязанностей каждой из сторон. Система управления качеством заказчика точно устанавливает, каким образом уполномоченное лицо, подтверждающее выпуск каждой серии продукции, выполняет свои обязанности в полной мере.

Согласно требованиям, приведенные в данной главе, производителей отвечают перед уполномоченными органами в отношении регистрации лекарственных препаратов лицензирования производства. Они не отвечают функциям исполнителя и заказчика перед потребителем, которая регулируется другими нормативно-правовыми актами.

235. Деятельность, передаваемая для выполнения другому лицу (аутсорсинг), оформляется письменным соглашением, в котором указаны продукция, работы или услуги, с которыми связана указанная деятельность, и все связанные с такой деятельностью технические мероприятия.

236. Все мероприятия, проводимые в рамках деятельности, переданной для выполнения другому лицу (аутсорсинга), включая любые предложенные изменения технических или иных мероприятий, отвечает требованиям законодательства и регистрационному досье лекарственного препарата, где это применимо.

237. Если держатель регистрационного удостоверения лекарственного препарата и производитель не являются одной организацией, проводятся соответствующие мероприятия, учитывающие принципы настоящей главы.

Параграф 2. Заказчик

238. Фармацевтическая система качества заказчика включает в себя контроль и проверку любой деятельности, переданной для выполнения другому лицу (аутсорсинг). Заказчик гарантирует наличие процедур, обеспечивающих контроль указанной деятельности. Эти процедуры включают в себя принципы управления рисками для качества и учитывают нижеприведенные положения.

239. До передачи деятельности для выполнения исполнителю заказчик убеждается в правомочности, пригодности и компетентности исполнителя в отношении успешного выполнения соответствующих работ. Заказчик также отвечает за включение в соглашение положений, обеспечивающих выполнение требований настоящего Стандарта.

240. Заказчик представляет исполнителю всю информацию сведения, необходимые для правильного выполнения предусмотренных в соглашении работ в соответствии законодательством и регистрационным досье лекарственного препарата. Заказчик гарантирует, что исполнитель полностью осведомлен обо всех связанных с продукцией или работой проблемах, которые могут представлять опасность для его помещений, оборудования, персонала, других материалов или продукции.

241. Заказчик контролирует и проверяет действия исполнителя, включая внедрение исполнителем любого необходимого улучшения.

242. Заказчик является ответственным за проверку и оценку записей и результатов, связанных с деятельностью, переданной для выполнения другому лицу (аутсорсинг). Заказчик убеждается самостоятельно или на основании подтверждения уполномоченного лица исполнителя, что вся продукция и материалы, представленные ему исполнителем, были произведены в соответствии с настоящим Стандартом и регистрационным досье лекарственного препарата.

Параграф 3. Исполнитель

243. Исполнитель имеет необходимые помещения, оборудование, а также знания, опыт и компетентный персонал для надлежащего выполнения работ, порученных ему заказчиком.

244. Исполнитель удостоверяется, что все представленные ему продукция, исходные материалы и сведения пригодны для использования по назначению.

245. Исполнитель не передает третьей стороне работы или услуги, порученные ему по соглашению, без предварительного рассмотрения и согласования с заказчиком. При заключении соглашения между исполнителем и третьей стороной обеспечивается гарантия того, что информация, включая сведения об оценке соответствия третьей стороны, представляется таким же образом, как между первоначальными заказчиком и исполнителем.

246. Исполнитель не производит несанкционированные изменения, выходящие за рамки соглашения, поскольку это неблагоприятно повлияет на качество работ, проводимых для заказчика.

247. Исполнитель понимает, что работы, передаваемые для выполнения другому лицу (аутсорсинг), включая проведение анализа по контракту, подлежат проверке уполномоченными органами.

Параграф 4. Соглашение

248. Между заказчиком и исполнителем составляется соглашение, в котором определяют их взаимные обязательства и процедуры передачи информации, связанные с деятельностью, передаваемой для выполнения другому лицу (аутсорсинга). Технические аспекты соглашения составляется компетентными лицами, имеющими соответствующие знания, связанные с указанной деятельностью, согласно настоящего Стандарта. Все соглашения о деятельности, передаваемой на аутсорсинг, соответствуют законодательству, регистрационному досье лекарственного препарата и согласовываются обеими сторонами.

249. В соглашении однозначно указано, кто отвечает за каждый этап деятельности, передаваемой для выполнения другому лицу (например, управление знаниями, перенос технологии, обеспечение цепи поставки, заключение соглашения с третьей стороной, закупка исходного сырья, материалов и их качество, проведение испытаний и выдача разрешения на использование исходных и упаковочных материалов, проведение производства и контроля качества, включая контроль в процессе производства, отбор образцов и их анализ).

250. Все записи, связанные с деятельностью, передаваемой для выполнения другому лицу, например, записи производства, анализа и реализации продукции, а также соответствующие контрольные образцы хранятся у заказчика или ему доступны. Любые записи, относящиеся к оценке качества продукции, в случае предъявления претензий, предполагаемого несоответствия требованиям или при расследовании в случае предположения о фальсификации продукции доступны заказчику и точно определены в его соответствующих процедурах.

251. В соглашении предусмотрено право заказчика на аудит деятельности, которая выполняется исполнителем или взаимно согласованной третьей стороной.

Глава 9. Претензии, дефекты качества и отзывы продукции

Параграф 1. Принцип

252. В целях защиты здоровья людей в наличии системы и соответствующие процедуры по регистрации, оценке, расследованию и рассмотрению претензий, в том числе потенциальных дефектов качества, и (при необходимости) по эффективному и оперативному отзыву из сети распределения лекарственных средств. Принципы управления рисками для качества применяется при расследовании и оценке дефектов качества, а также в процессе принятия решений в отношении отзыва продукции, корректирующих и предупреждающих действий и других мер по снижению риска. Руководство в отношении этих принципов содержится в главе 1 настоящего Стандарта.

Все заинтересованные уполномоченные органы (организации) своевременно проинформированы в случае подтвержденного дефекта качества лекарственного средства или исследуемого лекарственного средства (производственного дефекта, порчи продукции, выявления фальсификации, несоответствия регистрационному досье или файлу спецификаций продукта или любых других серьезных проблем с качеством), который может привести к отзыву продукции или необычному сокращению поставок. В ситуациях, если продукт на рынке признается не соответствующим регистрационному досье лекарственного препарата, не требуется уведомлять заинтересованные уполномоченные органы (организации) при условии, что степень несоответствия удовлетворяет ограничениям, указанным в приложении № 16 к настоящего Стандарта, в отношении обращения с незапланированными отклонениями.

В случае деятельности, передаваемой для выполнения другому лицу (аутсорсинга), в соглашении описываются роли и обязанности производителя, владельца регистрационного досье и (или) спонсора и третьих сторон в отношении оценки, принятия решений, распространения информации и реализации действий по снижению потенциальной опасности, связанной с дефектной продукцией. Руководство в отношении деятельности, передаваемой для выполнения другому лицу (аутсорсинга), приведено в главе 7 настоящего Стандарта. Такие соглашения также содержат контактные данные ответственных лиц каждой стороны для осуществления связи с целью управления дефектами качества и вопросами, связанными с отзывом.

Параграф 2. Персонал и организация

253. За управление расследованием претензий и дефектов качества и принятие решений в отношении мер, которые приняты для управления любым потенциальным риском, включая отзывы, соответственно отвечает обученный и опытный персонал. Эти лица независимы от подразделений сбыта и маркетинга организации, если иное не обосновано. Если одним из этих лиц не является уполномоченное лицо, участвующее в сертификации для выпуска соответствующей серии (серий), уполномоченное лицо своевременно официально проинформировано о любых расследованиях, действиях по снижению риска и любых операциях по отзыву.

254. Имеются достаточное количество обученного персонала и ресурсов для обработки, оценки, расследования и рассмотрения претензий и дефектов качества, для реализации любых действий по снижению риска, а также для управления взаимодействием с уполномоченными органами.

255. Предусматривается использование специалистов различных подразделений, включая надлежащим образом обученный персонал по управлению качеством.

256. Если работа с претензиями и дефектами качества в организации управляется централизованно, распределение ролей и обязанностей заинтересованных сторон

документируется. При этом централизованное управление не приводит к задержкам в расследовании претензий и дефектов качества и управлении ими.

257. В наличии письменные процедуры, описывающие действия, которые принимаются при получении претензии. Все претензии задокументированы и оценены, чтобы установить, представляют ли они собой потенциальный дефект качества или другую проблему.

258. Особое внимание уделяют установлению того, относится ли претензия или подозреваемый дефект качества к фальсификации.

259. Поскольку не все претензии, полученные компанией, представляют фактические дефекты качества, претензии, которые не свидетельствуют о потенциальном дефекте качества, надлежащим образом документируют и доводят до сведения соответствующей службы или лица, ответственных за расследование и управление претензиями подобного рода, такими как подозреваемые нежелательные явления.

260. В наличии письменные процедуры, чтобы облегчить запросы о расследовании качества серии лекарственного средства в целях содействия расследованию сообщений о подозреваемых побочных реакциях.

261. Если инициируется расследование дефекта качества, в наличии процедуры, предусматривающие следующее описание сообщенного дефекта качества:

1) определение значимости дефекта качества. В рамках этого предусматривают проверку или испытания арбитражных и (или) архивных образцов, и в некоторых случаях выполняется обзор записей производства серии, записей о сертификации серии и записей о распределении серии (особенно для чувствительной к температуре продукции);

2) необходимость запросить образец или возвратить всю дефектную продукцию от заявителя и, если образец получен, необходимость выполнения соответствующей оценки;

3) оценка риска, который представляет дефект качества в зависимости от серьезности и значимости этого дефекта;

4) процесс принятия решений в отношении потенциальной необходимости мер по снижению риска, которые принимаются в сети распределения (отзыв серии или продукта или другие действия);

5) оценка влияния, которое оказывают любое действие по отзыву на доступность лекарственного средства для пациентов на любом рынке, где обращается данное лекарственное средство, а также необходимость уведомить соответствующие уполномоченные органы о таком влиянии;

6) внутренний и внешний обмен информацией, который осуществляется в отношении дефекта качества и его расследования;

7) идентификация потенциальной причины дефекта качества;

8) необходимость в определении и осуществлении соответствующих корректирующих и предупреждающих действий, а также в оценке их результативности
.

Параграф 3. Расследование и принятие решений

262. Информация, свидетельствующая о возможных дефектах качества, зарегистрирована со всеми исходными подробностями. Обоснованность и значимость всех зарегистрированных дефектов качества документированы оценены в соответствии с принципами управления рисками для качества с целью обоснования решений, принятых в отношении объема проводимого расследования и предпринимаемых действий.

263. Если дефект качества обнаружен или подозревается в какой-то одной серии, уделяется внимание проверке других серий и в некоторых случаях других продуктов, чтобы определить, не оказались ли они также затронуты. В частности, исследуются другие серии, которые содержат части дефектной серии или дефектных компонентов.

264. Расследование дефекта качества включает обзор предыдущих отчетов о дефектах качества или любую другую соответствующую информацию о любых признаках специфических или повторяющихся проблем, требующих внимания и, возможно, дальнейших регуляторных действий.

265. Решения, принятые во время и после расследования дефектов качества, отражает уровень риска, который представляет дефект качества, а также серьезность любого несоответствия регистрационному досье (досье исследуемого продукта) или требованиям надлежащей производственной практики. Такие решения своевременны, чтобы обеспечить поддержание безопасности пациентов соразмерно уровню риска, который представляет эта проблема.

266. Хотя на ранних стадиях расследования полная информация о характере и значимости дефекта качества не всегда доступна, процессы принятия решений обеспечивают, чтобы соответствующие действия по снижению риска принимались в соответствующих временных точках в ходе таких расследований. Все принятые решения и меры в отношении дефекта качества документируют.

267. В случаях, если дефект качества может привести к отзыву продукции или необычному сокращению поставок продукции, производитель своевременно информирует об этом держателя регистрационного удостоверения (спонсора) и все заинтересованные уполномоченные органы (организации).

Параграф 4. Анализ основных причин, корректирующиеи предупреждающие действия

268. В ходе расследования дефектов качества применяется соответствующий уровень работы по анализу основных причин. В случаях, если истинная причина

дефекта качества не определена, уделено внимание идентификации наиболее вероятной причины и обращению с ней.

269. Если в качестве причины дефекта качества подозревается или определена человеческая ошибка, это официально обосновано и тщательно рассмотрено, для того чтобы не были упущены из виду возможные процессные, процедурные или системные ошибки или проблемы.

270. В отношении дефекта качества определяются и принимаются соответствующие корректирующие и предупреждающие действия. Результативность таких действий проверяют и оценивают.

271. Записи о дефектах качества регулярно просматривают анализируют тенденции для выявления любых специфических или повторяющихся проблем, требующих внимания.

Параграф 5. Отзыв продукции и другие действия по снижению потенциального риска

272. Устанавливаются письменные процедуры, регулярно пересматриваемые и обновляемые по мере необходимости, в целях осуществления любой деятельности по отзыву или осуществлению любых других действий по снижению риска.

273. После размещения продукции на рынке любой возврат ее из сети распределения из-за дефекта качества рассматривается и управляется как отзыв. Это положение не применяется к изъятию (возврату) образцов продукции из сети распределения для содействия расследованию отчетности по дефектам качества.

274. Инициируются операции по отзыву оперативно и в любое время. В некоторых случаях в целях защиты здоровья населения, потребуются начать операции по отзыву до установления истинной причины и значимости дефекта качества.

275. Записи о дистрибьюции серии (продукции) легко доступны для лиц, ответственных за отзыв, и содержать достаточную информацию об оптовых покупателях и заказчиках, непосредственно получивших продукцию (с указанием адреса, номеров телефона и (или) факса, работающих круглосуточно, номера серии и количества поставленной продукции), в том числе в отношении экспортируемой продукции и медицинских образцов.

276. В отношении исследуемых лекарственных средств идентифицированы все исследовательские площадки и указаны страны назначения. В отношении исследуемого лекарственного средства, на которое было выдано регистрационное удостоверение, производитель исследуемого лекарственного средства в сотрудничестве со спонсором информирует держателя регистрационного удостоверения о любом дефекте качества, который связан с зарегистрированным лекарственным средством. Спонсор внедряет процедуру быстрого раскодирования ослепленного продукта, для оперативного отзыва. Спонсор обеспечивает, чтобы процедура раскрывала идентичность ослепленного продукта только в той мере, которая необходима.

277. Уделяют внимание последующим консультациям с заинтересованными уполномоченными органами по вопросу, насколько далеко распространяются действия по отзыву в сети распределения, учитывая потенциальный риск для здоровья населения и любого воздействия, которое могут оказать предлагаемые действия по отзыву. Уполномоченные органы (организации) также проинформированы в ситуациях, когда не ведется никаких действий по отзыву, предложенных для дефектной серии, в связи с истечением срока годности (например, для продукции с коротким сроком годности).

278. В случае намерения отозвать продукцию об этом заранее проинформированы все заинтересованные уполномоченные органы (организации). Для очень серьезных проблем (то есть с возможным серьезным влиянием на здоровье пациентов, можно принимать срочные действия по снижению риска (например, отзыв продукции), предварительно уведомив об этом уполномоченные органы (организации). Везде, где возможно, стремятся к тому, чтобы такие действия были заблаговременно, до их выполнения, согласованы с заинтересованными уполномоченные органы (организациями).

279. Также учитывают, предлагаемые действия по отзыву по-разному влияют на различные рынки, и, если это так, разрабатываются и обсуждаются с заинтересованными уполномоченными органами (организациями) соответствующие действия по снижению риска для конкретного рынка. До принятия решения о таких мерах по снижению риска, как отзыв, рассматривается риск нехватки лекарственного средства, не имеющего зарегистрированной альтернативы, с учетом его терапевтического назначения. Любые решения о непринятии ожидаемых мер по снижению риска предварительно согласовываются с уполномоченными органами (организациями).

280. Отозванная продукция идентифицируется и хранится отдельно в надежном месте до принятия решения о том, как с ней поступить. Документально оформляется официальное распоряжение в отношении всех отозванных серий продукции. Основание для принятия любого решения о переработке отозванной продукции документируется и обсуждается с соответствующим уполномоченным органом (организацией). Также учитывается остаточный срок годности любых переработанных серий, которые предполагается разместить на рынке.

281. Ход процесса отзыва регистрируется до момента завершения и выпуска окончательного отчета, включающего в себя баланс между количеством поставленной и возвращенной продукции (серии продукции).

282. Эффективность мероприятий по отзыву регулярно оценивают для подтверждения того, что они остаются надежными и пригодными для использования. Такие оценки распространяются на ситуации, возникающие как в рабочее, так и в

нерабочее время. При выполнении таких оценок рассматривают необходимость выполнения имитации действий по отзыву. Эта оценка документально оформляется и обосновывается.

283. В дополнение к отзыву существуют и другие возможные действия по снижению риска, которые могут предприниматься в целях управления рисками, создаваемыми дефектами качества. Такие действия могут включать в себя выпуск предупредительных сообщений для медицинских работников в отношении использования ими потенциально дефектной серии продукции. Их рассматривают в индивидуальном порядке и обсуждают с заинтересованными уполномоченными органами (организациями).

Глава 10. Самоинспекция

Параграф 1. Принцип

284. Самоинспекция проводится с целью проверки выполнения предприятием требований настоящего Стандарта и предложения необходимых корректирующих действий.

285. Регулярно анализируют вопросы, касающиеся персонала, помещений, оборудования, документации, технологического процесса, контроля качества, реализации лекарственных препаратов, мероприятий по работе с претензиями и в отношении отзывов продукции и деятельности по проведению самоинспекций соответствии с заранее утвержденной программой в соответствии с определенным графиком проверки их соответствия принципам обеспечения качества.

286. Самоинспекция проводится независимо и тщательно специально назначенным квалифицированным лицом (лицами), состоящим в штате предприятия. При необходимости проводятся независимый аудит экспертами сторонних организаций.

287. Результаты самоинспекций оформляются документально. Отчеты содержат в себе все наблюдения, сделанные в ходе проверки, и, где применимо, предложения по корректирующим действиям. Действия, предпринимаемые по результатам проведенных самоинспекций, также оформляют документально.

Основные требования к активным фармацевтическим субстанциям, используемым в качестве исходных материалов.

Параграф 2. Введение

288. Держатели регистрационных удостоверений и производители лекарственных препаратов используют в качестве исходных материалов только те активные фармацевтические субстанции (далее - АФС), которые произведены с соблюдением настоящего Стандарта. Эти принципы производства АФС изложены в настоящей части Стандарта.

Параграф 3. Цель

289. Настоящая часть Стандарта представляет собой руководящие указания, касающиеся надлежащего производства АФС с соответствующей системой управления качеством. Она также предназначена для помощи в обеспечении качества и чистоты АФС соответствии с предъявляемыми к ним требованиями.

В настоящей части Стандарта понятие "производство" включает в себя все виды операций с АФС: приемку материалов, производство, упаковку, переупаковку, маркировку, перемаркировку, контроль качества, выдачу разрешения на выпуск, хранение и реализацию, а также соответствующие меры контроля. Настоящий Стандарт в целом не распространяются на вопросы охраны труда персонала, занятого в производстве, а также не затрагивают вопросы защиты окружающей среды. Контроль, осуществляемый в этом случае, является непосредственной обязанностью производителя и регламентируется законодательством.

Настоящий Стандарт не устанавливают требования, предъявляемые при включении АФС в государственный реестр, и не заменяют фармакопейных требований. Они не затрагивают функции уполномоченных органов устанавливать особенные требования к включению в государственный реестр лекарственных средств (к получению разрешения (лицензии) на производство) АФС.

Параграф 4 Область применения

290. Настоящая часть Стандарта устанавливает требования к производству АФС, используемых производстве лекарственных препаратов для медицинского. К производству стерильных АФС она применима только до стадии стерилизации и не распространяется на процессы стерилизации и производства стерильных АФС в асептических условиях. Эти процессы проводят соответствии с принципами, предусмотренными настоящим Стандартом, и требованиями, предусмотренными приложением № 1 настоящего Стандарта.

Настоящая часть Стандарта не распространяется на цельную донорскую кровь и плазму, поскольку требования по забору и испытанию крови регулируются соответствующими нормативными правовыми актами, однако распространяется на АФС, получаемые с использованием донорской крови или плазмы в качестве исходного сырья. Настоящая часть Стандарта не распространяется на нерасфасованные лекарственные средства и применяется ко всем другим активным исходным материалам с учетом любых отступлений, предусмотренных приложениями к настоящего Стандарта, в частности приложениями № 2 - 7, где указаны дополнительные требования к АФС.

Раздел 19 настоящей части Стандарта содержит требования, распространяющиеся только на производство АФС, используемых для получения лекарственных препаратов, предназначенных для клинических исследований.

Под исходными материалами для производства АФС понимаются сырье, промежуточные продукты или другие активные фармацевтические субстанции, которые используются в производстве АФС и которые как важный структурный фрагмент вводятся в структуру АФС. Исходные материалы для производства АФС закупаются по соглашению у одного или нескольких поставщиков либо производиться самостоятельно. Исходные материалы для производства АФС, как правило, имеют установленные химические свойства и структуру.

Производитель определяет и документально обосновать стадию, с которой начинается производство АФС. Для процессов синтеза эта стадия определяется как стадия ввода в технологический процесс исходных материалов для производства АФС. Для других процессов (ферментации, экстракции, очистки и пр.) данную стадию определяют с учетом конкретных особенностей производства. В таблице "Применение положений части II настоящего Стандарта к производству АФС" приведены руководящие указания относительно момента, когда обычно вводят в процесс исходные материалы для производства активных фармацевтических субстанций. Начиная с этой стадии, на данные промежуточные продукты и (или) стадии производства АФС действуют требования настоящей части Стандарта. Они включают в себя валидацию критических стадий производственного процесса, оказывающих влияние на качество АФС. В то же время выбор производителем стадии технологического процесса для проведения валидации не обязательно означает, что эта стадия является критической. Требования настоящей части Стандарта распространяются, как правило, на стадии, выделенные в указанной таблице серым цветом. Это не означает, что в процессе производства выполняется все стадии, указанные в данной таблице. Строгость следования требованиям настоящей части Стандарта возрастает от ранних стадий производства АФС к завершающим стадиям технологического процесса, очистки и упаковки. Такую обработку физическими методами АФС, как гранулирование, покрытие оболочкой или физическое изменение размера частиц (например, грубый и тонкий помол), проводят соответствии с требованиями настоящего Стандарта. Настоящая часть Стандарта не применяется к стадиям, которые предшествуют введению в процесс веществ, определенных как исходные материалы для производства активных фармацевтических субстанций.

части II Стандарта используется понятие "активная фармацевтическая субстанция", которое рассматривают как синоним понятия "активный фармацевтический ингредиент " (АФИ). Понятия, употребляемые в настоящей части Стандарта, и их определения (которые приведены в разделе 20 "Термины и определения") применяют только в части II настоящего Стандарта. Для аналогичных понятий, употребляемых в части I

настоящих Правил, приведены определения в общем разделе "Термины и определения" настоящего Стандарта, следовательно, их применяют только в контексте части I настоящего Стандарта.

Таблица 1

Применение положений части II настоящего Стандарта к производству АФС

Тип производства	Наименование стадии производства АФС, на которые распространяется действие положений части II настоящего Стандарта (выделены серым цветом)				
Химическое производство	производство исходного сырья для АФС	введение в процесс исходного сырья для производства АФС	производство промежуточного продукта	выделение и очистка	обработка физическими методами и упаковка
АФС, получаемые из сырья животного происхождения	сбор органов, жидкостей или тканей	измельчение, смешивание и (или) первичная обработка	введение в процесс исходного сырья для производства АФС	выделение и очистка	обработка физическими методами и упаковка
АФС, получаемые из сырья растительного происхождения	сбор растений	измельчение и первичная экстракция	введение в процесс исходного сырья для производства АФС	выделение и очистка	обработка физическими методами и упаковка
Растительные экстракты, используемые в качестве АФС	сбор растений	измельчение и первичная экстракция	–	дальнейшая экстракция	обработка физическими методами и упаковка
АФС, состоящие из размельченных или растертых в порошок растений	сбор растений и (или) культивирование и сбор	измельчение (растирание, дробление)	–	–	обработка физическими методами и упаковка
Биотехнология: ферментация (культивирование клеток)	создание главного и рабочего банков клеток	поддержание рабочего банка клеток	культивирование клеток и (или) ферментация	выделение и очистка	обработка физическими методами и упаковка
"Классическая" ферментация для производства АФС	создание банка клеток	поддержание банка клеток	ввод клеток в процесс ферментации	выделение и очистка	обработка физическими методами и упаковка

Параграф 5. Управление качеством

291. За качество отвечает весь персонал, занятый в производстве.

292. Каждый производитель разрабатывает, документально оформляет и внедряет эффективную систему управления качеством при активном участии руководящего и соответствующего производственного персонала.

293. Система управления качеством охватывает организационную структуру, процедуры, процессы и ресурсы, а также деятельность, необходимую для обеспечения гарантии соответствия АФС всем требованиям соответствующих спецификаций в отношении качества и чистоты. Определяют и оформляют документально все виды деятельности, имеющие отношение к качеству.

294. Имеются независимый от производственного отдела отдел (отделы) качества, который выполняет функции обеспечения качества и контроля качества. Это могут быть либо отдельные службы обеспечения качества и контроля качества, либо одно лицо или группа лиц в зависимости от размеров и структуры организации.

295. Точно определяют лиц, уполномоченных выдавать разрешение на выпуск промежуточной продукции и АФС.

296. Все действия, имеющие отношение к качеству, оформляют документально непосредственно при их выполнении.

297. Любое отклонение от установленных процедур оформляют документально и обосновывают. Проводится расследование критических отклонений, а также оформляют документально это расследование и сделанные выводы.

298. Материалы не разрешены к выпуску или использованию до получения удовлетворительного заключения по результатам оценки, проведенной отделом (отделами) качества, если на предприятии не существует соответствующих систем, разрешающих такое использование (например, выпуск в статусе карантина, как описано в пункте 474- настоящей части Стандарта, либо использование сырья или промежуточной продукции, оценка качества которых еще не завершена).

299. Разрабатывают процедуры своевременного оповещения ответственных руководящих лиц о результатах инспекций уполномоченных органов, серьезных недостатках в отношении соблюдения требований настоящего Стандарта, дефектах продукции и о принятии соответствующих мер (например, о претензиях в отношении качества, отзывах, действиях уполномоченных органов и др.).

300. Для достижения цели управления качеством внедряется всесторонне разработанная и правильно функционирующая система качества, включающая в себя надлежащую производственную практику, контроль качества и управление рисками для качества.

Параграф 6. Управление рисками для качества

301. Управление рисками для качества является систематическим процессом оценки , контроля, передачи информации и обзора рисков для качества АФС. Этот процесс можно осуществлять как перспективно, так и ретроспективно.

302. Система управления рисками для качества гарантирует, что:

оценка рисков базируется на научных знаниях, опыте производства и в конечном счете связана с защитой пациента путем обмена информацией с потребителем АФС;

уровень усилий, формализации и документального оформления процесса управления рисками для качества соизмерим с уровнем рисков.

Примеры процессов и применения управления рисками для качества приведены в части III настоящего Стандарта.

Параграф 7. Обязанности отдела (отделов) качества

303. Отдел качества вовлечен в решение всех вопросов, относящихся к качеству.

304. Отдел качества рассматривает и согласовывает все документы, имеющие отношение к качеству продукции.

305. Основные обязанности независимого отдела качества не подлежат передаче другим службам. Эти обязанности представляют в письменном виде и включают следующее (но не обязательно ограничиваться этим):

выдача разрешения на выпуск или отклонение всех АФС. Выдача разрешения на выпуск или отклонение промежуточной продукции, предназначенной для использования вне сферы контроля предприятия-производителя;

создание системы выдачи разрешения на выпуск или отклонения исходного сырья, промежуточной продукции, материалов для упаковки и маркировки;

проверка заполненных записей по производству серии и документов лабораторного контроля в отношении критических стадий процесса перед выдачей разрешения на выпуск АФС для реализации;

обеспечение расследования причин критических отклонений и их устранение;

согласование или утверждение всех спецификаций и основных производственных инструкций;

согласование или утверждение всех процедур, которые могут оказывать влияние на качество промежуточной продукции или АФС;

обеспечение проведения внутренних аудитов (самоинспекций); одобрение производителей промежуточной продукции и АФС, работающих по контракту;

утверждение изменений, которые потенциально могут повлиять на качество промежуточной продукции или АФС;

рассмотрение и утверждение протоколов и отчетов по валидации;

обеспечение проведения расследования и принятия решений по претензиям, связанным с качеством;

подтверждение того, что системы, использующиеся для технического обслуживания, калибровки и поверки критического оборудования, являются эффективными;

обеспечение испытаний исходного сырья и материалов и документального оформления результатов;

обеспечение наличия данных о стабильности для подтверждения устанавливаемых дат проведения повторных испытаний или истечения сроков годности, а также условий хранения АФС и (или) промежуточной продукции в тех случаях, когда это целесообразно;

проведение обзоров качества продукции (согласно указаниям, приведенным в пункте 309 настоящей части Стандарта).

Параграф 8. Обязанности по производственной деятельности

306. Обязанности по производственной деятельности представляют в письменном виде и включают следующее (но не обязательно ограничиваться этим):

1) разработка, пересмотр, утверждение и распределение инструкций по производству промежуточной продукции или АФС в соответствии с утвержденной процедурой;

2) производство АФС и, при необходимости, промежуточной продукции в соответствии с заранее утвержденными инструкциями;

3) рассмотрение всех записей по производству серии продукции и подтверждение их заполнения и подписания;

4) обеспечение обязательного документирования всех отклонений от процесса производства и проведения их оценки, а также расследования всех критических отклонений и документального оформления полученных выводов;

5) обеспечение чистоты производственных помещений и, при необходимости, их дезинфекции;

6) обеспечение выполнения необходимых калибровок, а также ведения и хранения записей;

7) обеспечение обслуживания помещений и оборудования, а также ведения и хранения записей;

8) обеспечение проверки и согласования протоколов валидации и отчетов;

9) оценка предлагаемых изменений в отношении продукции, процесса или оборудования;

10) обеспечение квалификации новых и, при необходимости, модернизированных помещений и оборудования.

Параграф 9. Внутренние аудиты (самоинспекция)

307. Для подтверждения соответствия производства АФС требованиям настоящего Стандарта регулярно проводят внутренние аудиты согласно утвержденному графику.

308. Результаты внутреннего аудита и последующие корректирующие действия оформляют документально и доводят до сведения ответственных руководителей предприятия. Согласованные корректирующие действия выполняют своевременно и эффективно.

Параграф 10. Обзор качества продукции

309. Для подтверждения постоянства процесса регулярно проводят обзор качества АФС. Такие обзоры качества проводят, как правило, ежегодно с последующим документальным оформлением. Они включают в себя, по крайней мере, следующее:

1) обзор результатов контроля в процессе производства по критическим точкам и испытаний АФС по критическим показателям;

2) обзор всех серий, не соответствующих утвержденным спецификациям; обзор всех критических отклонений или несоответствий и связанных с ними расследований;

3) обзор любых изменений, внесенных в процессы или аналитические методики;

4) обзор результатов программы изучения стабильности;

5) обзор всех возвратов, претензий и отзывов, связанных с качеством;

6) обзор адекватности корректирующих действий.

310. Анализируются результаты этого обзора и оцениваются, предпринимают корректирующее действие или проводят повторную валидацию. Обоснование необходимости такого корректирующего действия оформляются документально. Согласованные корректирующие действия осуществляют своевременно и эффективно.

Параграф 11. Персонал

311. Достаточное количество персонала, имеющего соответствующее образование, подготовку и (или) практический опыт для осуществления производства промежуточной продукции и АФС, а также надзора за их производством.

312. Обязанности всего персонала, занятого в производстве промежуточной продукции и АФС, точно определены и изложены в письменной форме.

313. Регулярно проводится обучение персонала с привлечением квалифицированных специалистов, как минимум, по вопросам, связанным с конкретными операциями, выполняемыми сотрудником, а также с требованиями настоящих Стандарта, имеющими отношение к функциональным обязанностям сотрудника. Ведутся записи обучения, а само обучение периодически оценивают.

Параграф 12. Гигиена персонала

314. Персонал соблюдает правила гигиены.

315. Персонал носить чистую, соответствующую его производственной деятельности одежду, которую при необходимости меняет. Чтобы защитить промежуточную продукцию и АФС от контаминации, при необходимости используют дополнительную защитную одежду, закрывающую голову, лицо, руки и кисти рук.

316. Персонал избегает непосредственного контакта с промежуточной продукцией или АФС.

317. Курение, жевание, прием пищи, питье и хранение пищевых продуктов допускаются только в специально предназначенных зонах, отделенных от производственных зон.

318. При наличии у сотрудников инфекционных заболеваний или открытых повреждений на незащищенных участках поверхности тела их отстраняют от участия в работе, поскольку при этом качество АФС подвергается риску. Любого сотрудника с явными признаками заболевания или открытыми повреждениями кожи (по результатам медицинского обследования или наблюдения) отстраняют от работ, при выполнении которых состояние его здоровья оказывают неблагоприятное воздействие на качество АФС, до выздоровления или получения медицинского заключения о том, что сотрудник допущен к работе.

Параграф 13. Консультанты

319. Консультанты по вопросам производства и контроля промежуточной продукции или АФС имеют соответствующее образование, подготовку, практический опыт или любое их сочетание для того, чтобы консультировать по вопросам, для решения которых их пригласили.

320. Ведется учет с указанием личных данных, адреса проживания, квалификации и вида услуг, предоставляемых этими консультантами.

Параграф 14. Здания и помещения

321. Здания и помещения, используемые при производстве промежуточной продукции и АФС, располагают, проектируют и конструируют таким образом, чтобы обеспечить возможность их очистки, обслуживания и функционирования в соответствии с типом и стадией производства. Помещения проектируют таким образом , чтобы свести к минимуму возможную контаминацию. Если установлены спецификации в отношении микробиологических показателей промежуточной продукции или АФС, помещения проектируют таким образом, чтобы по возможности ограничить риск нежелательной микробной контаминации.

322. Здания и помещения достаточно просторные для правильного расположения оборудования, хранения и перемещения материалов, чтобы предотвратить перепутывание и контаминацию.

323. Если оборудование (например, закрытые или изолированные системы) обеспечивает надежную защиту материалов, оно расположено вне помещения.

324. Перемещение материалов и передвижение персонала в здании и помещениях предусмотрено таким образом, чтобы предотвратить перепутывание или контаминацию.

325. Определяют конкретные зоны или другие системы контроля для следующих операций:

1) приемка, идентификация, отбор проб и карантин поступающих материалов до выдачи разрешения на использование или до отклонения;

2) хранение промежуточной продукции и АФС в карантине до выдачи разрешения на выпуск или до отклонения;

3) отбор проб промежуточной продукции и АФС;

4) хранение отклоненных материалов до избавления от них (например, возврат, повторная обработка или уничтожение);

5) хранение материалов, которые разрешены к использованию;

6) технологические операции;

7) операции по упаковке и маркировке;

8) роведение лабораторных анализов.

326. Предусмотрено наличие необходимых помещений для подготовки персонала (мытье рук и др.) в и туалетных комнат в достаточном количестве и поддерживать в них чистоту. К ним подведена горячая и холодная вода, в наличии мыло или иное моющее средство, воздушные сушилки или одноразовые полотенца. Умывальники и туалетные комнаты отделены от производственных зон, но легкодоступны. Обеспечивают наличие помещений для переодевания и при необходимости для принятия душа.

327. Лабораторные зоны (работы), как правило, отделяют от производственных зон. Некоторые лабораторные зоны, в частности, зоны, используемые для контроля в процессе производства, можно размещать в производственных зонах при условии, что операции технологического процесса не оказывают неблагоприятного влияния на точность лабораторных измерений, а лабораторные работы не оказывают неблагоприятного воздействия на технологический процесс, промежуточную продукцию или АФС.

Параграф 15. Инженерные системы

328. Все инженерные системы, которые могут повлиять на качество продукции (например, пар, газы, сжатый воздух, а также системы нагревания, вентиляции и кондиционирования воздуха), проходят квалификацию. Их соответствующим образом контролируют и предпринимают меры, если превышены допустимые пределы. Имеется в наличии чертежи этих инженерных систем.

329. При необходимости предусмотреть соответствующие системы вентиляции и фильтрации воздуха, а также вытяжные устройства. Эти системы спроектированы и сконструированы таким образом, чтобы свести к минимуму риск контаминации и перекрестной контаминации. Они также снабжены оборудованием для контроля давления воздуха, наличия микроорганизмов (если это необходимо), запыленности, влажности и температуры, если это требуется для данной стадии производства. Особое внимание следует уделять зонам, в которых АФС подвергаются воздействию производственной среды.

330. В производственных помещениях с рециркуляцией воздуха следует предусмотреть меры по предотвращению риска контаминации и перекрестной контаминации.

331. Стационарные трубопроводы идентифицируются. Это можно сделать с помощью маркировки отдельных трубопроводов, соответствующей документации, систем компьютерного контроля или иными способами. Трубопроводы следует располагать таким образом, чтобы избежать риск контаминации промежуточной продукции или АФС.

332. Стоки имеют соответствующие размеры и обеспечивать разрыв струи или, если это необходимо, иметь устройство для предотвращения обратного потока.

Параграф 16. Вода

333. Вода, используемая в производстве АФС, соответствует предполагаемому назначению.

334. Если нет других указаний, качество воды, используемой в производственном процессе, как минимум соответствовать требованиям нормативных документов к питьевой воде.

335. Если для обеспечения качества АФС характеристик питьевой воды недостаточно и необходимы более жесткие требования к химическим и (или) микробиологическим характеристикам воды, разработаны соответствующие спецификации на воду по физическим (химическим) свойствам, общему числу микроорганизмов, недопустимым микроорганизмам и (или) содержанию эндотоксинов в воде.

336. Если производитель подвергает воду, используемую в производстве, специальной обработке для достижения определенного качества, то процесс обработки проходит валидацию и его следует контролировать с учетом установленных пределов.

337. Если производитель нестерильной АФС намеревается использовать свою продукцию для последующего производства стерильного лекарственного препарата или утверждает, что его продукция пригодна для получения стерильного

лекарственного препарата, то воду, используемую на последних стадиях выделения и очистки, следует подвергать мониторингу и контролировать отношении общего количества микроорганизмов, недопустимых микроорганизмов и эндотоксинов.

Параграф 17. Разделение зон

338. Производство продукции с высокой сенсибилизирующей активностью, такой как пенициллины или цефалоспорины, следует осуществлять в специально выделенных производственных зонах, которые могут включать помещения, оборудование для обработки воздуха и технологическое оборудование.

339. Специально выделенные производственные зоны предусмотрены также для веществ с инфицирующими свойствами, высокой фармакологической активностью или токсичностью (например, некоторые стероиды или цитотоксические противоопухолевые средства), за исключением тех случаев, когда установлены и осуществляются валидированные процедуры инактивации и (или) очистки.

340. Следует разработать и ввести в действие соответствующие меры для предотвращения перекрестной контаминации со стороны персонала, материалов и иных объектов, перемещающихся из одной выделенной зоны в другую.

341. Любые технологические операции (включая взвешивание, размол или упаковку) с высокотоксичными нефармацевтическими веществами, такими как гербициды и пестициды, не допускается проводить в тех же зданиях и (или) на том же оборудовании , которые используются для производства АФС. Работу с такими высокотоксичными нефармацевтическими веществами и их хранение следует осуществлять отдельно от АФС.

Параграф 18. Освещение

342. Во всех зонах обеспечивается соответствующее освещение для того, чтобы проводить очистку, техническое обслуживание и надлежащее выполнение операций.

Параграф 19. Стоки и отходы

343. Стоки, отходы и другие отработанные материалы (например, твердые, жидкие и газообразные побочные продукты производства) внутри и снаружи зданий, а также на непосредственно прилегающей территории следует удалять своевременно, обеспечивая безопасность и соблюдая санитарно-гигиенические нормы. Контейнеры для мусора и (или) сточные трубы четко промаркированы.

Параграф 20. Санитарная обработка и техническое обслуживание

344. Здания, используемые при производстве промежуточной продукции и АФС, следует надлежащим образом обслуживать, ремонтировать и содержать в чистоте.

345. Следует разработать письменные процедуры, в которых определен отвечающий за проведение санитарной обработки, приведены графики проведения очистки, перечислены методы, оборудование и материалы, используемые при очистке зданий и помещений.

346. Следует также разработать письменные процедуры по использованию соответствующих средств против грызунов, инсектицидов, фунгицидов, фумигантов и средств очистки и дезинфекции, чтобы избежать контаминации оборудования, исходного сырья, упаковочных и маркировочных материалов, промежуточной продукции и АФС.

Параграф 21. Проектирование и монтаж

347. Оборудование, используемое при производстве промежуточной продукции и АФС, имеет соответствующую конструкцию, соответствующие размеры и располагаться соответствии со своим назначением и таким образом, чтобы персонал мог осуществлять очистку, дезинфекцию (при необходимости) и техническое обслуживание.

348. Поверхности оборудования, контактирующие с сырьем, промежуточными продуктами или АФС, не влияют на качество промежуточных продуктов и АФС и не приводят к выходу показателей их качества за пределы допустимых значений, установленных в утвержденных спецификациях.

349. Технологическое оборудование следует использовать только пределах рабочих диапазонов, установленных при квалификации.

350. Основное оборудование (например, реакторы, емкости для хранения) и стационарные технологические линии, используемые в производстве промежуточной продукции или АФС, следует соответствующим образом идентифицировать.

351. Любые вещества, необходимые для функционирования оборудования, такие как смазки, жидкости для нагрева или хладагенты, не контактирует с промежуточной продукцией или АФС, чтобы не изменять качество промежуточной продукцией или АФС за пределы допустимых значений, установленных в спецификациях.

Следует провести оценку любых отклонений от этого требования, чтобы убедиться, что отсутствует неблагоприятное воздействие этих материалов, влияющее на их пригодность для использования. При возможности следует использовать смазки и масла, предназначенные для пищевой промышленности.

352. Во всех случаях, когда это применимо, следует использовать закрытое или герметично закрывающееся оборудование. При использовании открытого оборудования или его открытии принимаются меры предосторожности, чтобы свести к минимуму риск контаминации.

353. Имеется в наличии актуальный комплект чертежей используемого оборудования, а также критических систем обвязки (например, контрольно-измерительных приборов, вспомогательных систем).

Параграф 22. Техническое обслуживание и очистка оборудования

354. Профилактическое техническое обслуживание оборудования следует проводить в соответствии с утвержденными графиками и процедурами, в которых определяется отвечающий за их проведение.

355. Разрабатываются письменные инструкции по очистке оборудования и последующего получения разрешения на его использование при производстве промежуточной продукции и АФС. Процедуры очистки описывают достаточно подробно, чтобы операторы могли проводить очистку оборудования любого типа воспроизводимым и эффективным способом. Эти процедуры включают в себя:

1) установление ответственности за очистку оборудования;

2) графики очистки, включая (при необходимости) графики санитарной обработки;

3) полное описание методов и материалов, включая приготовление моющих средств , используемых для очистки оборудования;

4) инструкции по разборке и сборке каждой (при необходимости) единицы оборудования для обеспечения надлежащей очистки;

5) инструкции по удалению маркировки предыдущей серии; инструкции по защите чистого оборудования от контаминации перед его использованием;

6) порядок проверки чистоты оборудования непосредственно перед его использованием, если это практически осуществимо;

7) установление (когда применимо) максимального промежутка времени между окончанием процесса и очисткой оборудования.

356. Оборудование и принадлежности следует очищать, хранить и при необходимости подвергать дезинфекции или стерилизовать для предотвращения контаминации или переноса материала, которые могут приводить к выходу показателей качества промежуточной продукции и АФС за пределы, установленные в спецификациях.

357. В отношении оборудования, предназначенного для непрерывного технологического процесса или для производства кампаниями последовательных серий одной и той же промежуточной продукции или одной и той же АФС, следует проводить очистку через определенные промежутки времени во избежание накопления и переноса контаминантов (например, продуктов разложения или недопустимого количества микроорганизмов).

358. Оборудование, используемое для производства разных материалов, следует очищать в промежутках между их сменой во избежание перекрестной контаминации.

359. Следует установить критерии приемлемости в отношении остатков, а также обосновать эти критерии и выбор процедур очистки и моющих средств.

360. Оборудование соответствующим образом промаркировано в отношении его содержимого и состояния чистоты.

Параграф 23. Калибровка

361. Калибровку контрольно-измерительного и аналитического оборудования (в том числе весов, приборов для мониторинга), имеющего критическое значение для обеспечения качества промежуточной продукции или АФС, следует проводить в соответствии с письменными инструкциями и установленным графиком.

362. Калибровку следует проводить с использованием стандартных образцов, прослеживаемых до соответствующих сертифицированных стандартных образцов (если таковые существуют).

363. Записи проведения калибровок сохраняются.

364. Текущий статус калибровки критического оборудования известен и доступен для его проверки.

365. Не следует использовать приборы, не соответствующие критериям калибровки.

366. Отклонения от утвержденных стандартов калибровки для критических приборов расследовываются, чтобы определить, повлияло ли это на качество промежуточной продукции и АФС, произведенных с использованием данного оборудования после его последней успешной калибровки.

Параграф 24. Компьютеризированные системы

367. Компьютеризированные системы, относящиеся к надлежащей производственной практике, подлежат валидации. Глубина и масштаб валидации зависят от многообразия, сложности и критичности применения компьютеризированных систем.

368. Надлежащие квалификация монтажа и квалификация функционирования демонстрирует пригодность компьютерного оборудования и программного обеспечения для выполнения поставленных задач.

369. Поставляемое на рынок программное обеспечение, которое было квалифицировано, не требует проведения испытаний того же уровня. Если существующая система не прошла валидацию во время установки, при наличии соответствующей документации можно провести ретроспективную валидацию.

370. Необходимо, чтобы компьютеризированные системы имели достаточный уровень контроля для предотвращения несанкционированного доступа к данным или изменения данных. Предусматриваются меры по предотвращению недостаточности данных (например, в связи с отсутствием регистрации данных вследствие отключения

системы). Регистрируется информация о любых изменениях данных, о последнем вводе данных, о том, кем и когда они были сделаны.

371. Имеются письменные процедуры по эксплуатации и техническому обслуживанию компьютеризированных систем.

372. Если критические данные вводятся вручную, следует предусмотреть дополнительную проверку точности их введения. Такую проверку выполняет второй оператор или сама система.

373. Сбои в работе компьютеризированных систем, которые могут повлиять на качество промежуточной продукции или АФС, на достоверность записей или результатов испытаний, следует оформлять документально и расследовать.

374. Изменения в компьютеризированных системах осуществляются в соответствии с процедурами внесения изменений, официально их санкционировать, оформлять документально и тестировать. Следует сохранять записи всех изменений, включая модификацию и усовершенствование компьютерного оборудования, программного обеспечения и других критических компонентов системы. Эти записи доказательство того, что система поддерживается в валидированном состоянии.

375. Если сбой или поломка системы приводят к постоянной потере записей, следует предусмотреть систему резервного копирования информации. Во всех компьютеризированных системах предусмотрены средства, обеспечивающие защиту данных.

376. В дополнение к компьютерной системе допускается запись данных и другим способом.

Параграф 25. Документация и записи

377. Все документы, имеющие отношение к производству промежуточной продукции или АФС, следует составлять, проверять, утверждать и распространять в соответствии с письменными процедурами. Документы могут быть оформлены как в письменном виде, так и в электронном виде.

378. Выдачу, пересмотр, замену или изъятие всей документации следует контролировать с сохранением сведений об их предыдущих версиях.

379. Следует организовать систему хранения всех документов (например, отчетов о разработке, масштабировании, передаче технологий, валидации процесса, записей обучения и производства, документов по контролю и записей реализации). Указываются сроки хранения этих документов.

380. Все записи производства, контроля и распределения следует хранить не менее 1 года после истечения срока годности серии. Записи, содержащие данные повторных испытаний АФС, следует сохранять не менее 3 лет после полной реализации серии.

381. Записи следует выполнять несмываемыми чернилами в специально предусмотренных для этого местах сразу же после выполнения операций. Лицо,

сделавшее запись, обозначено. Исправления в записях датируются и подписываются и не препятствует прочтению записи в ее первоначальном виде.

382. В течение периода хранения оригиналы записей или их копии легкодоступны на предприятии, где осуществлялись работы, описанные в этих записях. Если обеспечивается быстрое получение записей с помощью электронных или других средств, допускается использование других мест для их хранения.

383. Спецификации, инструкции, процедуры и записи можно хранить либо в оригинале, либо в виде копий (например, фотокопии, микрофильмы, микрофиши или др.). Если использовались методы уменьшения оригинала (например, микрофильмирование, электронные записи), имеются соответствующее считывающее оборудование, а также средства для изготовления печатных копий.

384. Разрабатываются и оформляются документально спецификации на исходное сырье, промежуточную продукцию (при необходимости), АФС и материалы для маркировки и упаковки. Дополнительно могут понадобиться спецификации на некоторые другие материалы, такие как вспомогательные материалы, прокладки или другие материалы, используемые в ходе производства промежуточной продукции или АФС, которые могут быть критическими для качества. Следует установить и оформить документально критерии приемлемости для контроля в процессе производства.

385. Если используются электронные подписи на документах, они идентифицируются и защищаются.

Параграф 26. Записи об очистке и использовании оборудования

386. В записях об использовании, очистке, санитарной обработке (или) стерилизации, а также о техническом обслуживании основного оборудования указываются: дата, время (при необходимости), наименование продукции, номер каждой серии произведенной на этом оборудовании продукции, а также наименование лица, которое проводило очистку и техническое обслуживание.

387. Не требуется составление отдельных записей об очистке и использовании оборудования в случае, если оно специально предназначено для производства одного наименования промежуточного продукта или АФС, и серии этого промежуточного продукта или АФС производятся в прослеживаемой последовательности. В случае использования специально предназначенного оборудования записи о его очистке, техническом обслуживании и эксплуатации могут быть частью досье на серию или отдельным документом.

Параграф 27. Записи на исходное сырье, промежуточные продукты, материалы для маркировки и упаковки АФС

388. Ведутся записи на исходное сырье, промежуточные продукты, материалы для маркировки и упаковки АФС, содержащие следующие данные:

1) наименование производителя, идентификация и количество каждой поставки каждой серии исходного сырья, промежуточной продукции или материалов для маркировки или упаковки АФС;

2) наименование поставщика, контрольный номер (номера) поставщика (при наличии) или другой идентификационный номер, номер, присвоенный при приемке, и дата приемки;

3) результаты всех проведенных испытаний или проверок и сделанные на их основании выводы;

4) записи, в которых прослеживается использование исходного сырья и материалов;

документация по оценке и проверке материалов для маркировки и упаковки АФС, подтверждающая соответствие установленным спецификациям;

5) окончательное решение относительно отклоненного исходного сырья, промежуточной продукции или материалов для маркировки и упаковки АФС.

389. Следует хранить утвержденные образцы этикеток для сравнения с ними выпускаемых этикеток.

Параграф 28. Основные технологические инструкции

390. Для обеспечения однородности продукта от серии к серии необходимо, разработать основные технологические инструкции для каждого вида промежуточной продукции и АФС, подписанные и датированные одним лицом, а также независимо проверенные подписанные и датированные лицом из отдела качества.

391. Основные технологические инструкции включают в себя:

1) наименование выпускаемой промежуточной продукции или АФС стадии технологического процесса, а также, если применимо, соответствующий код документа ;

2) полный перечень исходного сырья и промежуточной продукции с указанием наименований или кодов, достаточно специфичных для того, чтобы можно было провести идентификацию и определить любые специальные показатели качества;

3) точное указание количества или соотношение каждого наименования используемого сырья или промежуточной продукции с указанием единиц измерения. Если такое количество не является фиксированным, то приводятся расчет для каждого размера серии или режима технологического процесса. Следует привести отклонения от указанных количеств, если они обоснованы;

4) место осуществления технологического процесса и основное технологическое оборудование, которое при этом используется;

5) подробные технологические действия, в том числе последовательность, которую соблюдаются, и используются диапазоны параметров процесса;

6) указания по отбору проб и контролю в процессе производства с указанием критериев приемлемости (при необходимости);

7) предельные сроки завершения отдельных стадий технологического процесса и (или) процесса в целом (при необходимости);

8) ожидаемые диапазоны выхода продукции на соответствующих стадиях процесса или в определенное время;

9) особые указания и меры предосторожности, которые следует соблюдать, или соответствующие перекрестные ссылки на них (при необходимости);

10) указания по хранению промежуточной продукции или АФС для обеспечения их пригодности к использованию, включая материалы для маркировки и упаковки, а также особые условия хранения с указанием сроков (при необходимости).

Параграф 29. Записи по производству и контролю качества серии (досье на серию)

392. Для каждого промежуточного продукта и АФС подготовлены записи по производству и контролю качества, которые могут быть собраны в досье на серию, включающее в себя полную информацию о производстве и контроле качества каждой серии. Внесение записей по производству серии осуществляется по форме, которая соответствует технологической инструкции и является актуальной версией. Если указанная форма составлена на основании отдельной части технологической инструкции, такой документ содержит ссылку на используемую действующую технологическую инструкцию.

393. Формы для записей пронумерованы с указанием конкретного номера серии или идентификационного номера, датированы и подписаны при выдаче. При непрерывном производстве

код продукции, а также дата и время выпуска могут служить однозначными идентификаторами до присвоения окончательного номера серии.

394. В записях по производству и контролю качества (досье на серию) продукции после завершения каждой важной технологической стадии следует указывать следующие сведения:

1) дата и время;

2) основное используемое оборудование (например, реакторы, сушилки, мельницы и др.);

специфическая идентификация каждой серии, включая массу, единицы измерения, номера серий исходного сырья, промежуточной продукции или любых материалов, прошедших повторную обработку в ходе производства;

3) зарегистрированные фактические результаты критических параметров процесса;

4) данные о любых проведенных отборах проб;

5) подписи лиц, выполнявших каждую критическую стадию при работе, а также осуществлявших непосредственный надзор или проверку;

6) результаты испытаний в процессе производства и лабораторных испытаний;

7) фактический выход на соответствующих стадиях или в определенное время;

8) описание упаковки и маркировки для промежуточной продукции или АФС;

9) образец этикетки для АФС или промежуточной продукции, если они произведены для продажи;

10) любое замеченное отклонение, его оценка, информация о проведенном расследовании (при необходимости) или ссылка на такое расследование, если соответствующие документы хранятся отдельно;

11) результаты контроля при выдаче разрешения на выпуск.

395. Разработаны письменные процедуры, которые соблюдаются при расследовании критических отклонений или при несоответствии серий промежуточной продукции или АФС их спецификациям. Такое расследование распространяется и на другие серии, к которым могли бы иметь отношение данные несоответствия или отклонения.

Параграф 30. Записи лабораторного контроля

396. Записи лабораторного контроля включают в себя полную информацию, полученную в ходе всех испытаний, проведенных для подтверждения соответствия установленным спецификациям и стандартам, включая исследования и количественные определения, в том числе:

1) описание образцов, полученных для проведения испытания, включая название исходного сырья или источника, номер серии или другой характерный код, дата отбора пробы, количество образца, представленного для проведения испытаний (при необходимости), и дата его получения;

2) описание каждого используемого метода испытаний или ссылка на такой метод;

указание массы образца или других единиц измерения для образца, используемого для каждого испытания, в соответствии с описанным методом, данные о приготовлении и испытании стандартных образцов, реактивов и стандартных растворов или соответствующие перекрестные ссылки;

3) записи всех исходных данных, получаемых в ходе каждого испытания, в дополнение к графикам, таблицам и спектрам, полученным с помощью лабораторных приборов, надлежащим образом идентифицированные для конкретного вещества и серии, подвергаемых испытанию;

4) записи всех расчетов, выполненных в связи с проведением испытания, включая, например, единицы измерения, коэффициенты пересчета и факторы эквивалентности;

5) результаты испытаний и их соответствие установленным критериям приемлемости;

6) подпись лица, проводившего каждое испытание, и дата (даты) его проведения;

7) дата и подпись второго лица, свидетельствующая, что оригиналы записей были проверены в отношении точности, полноты и соответствия установленным стандартам.

397. Следует также вести полные записи с указанием: любых изменений установленных аналитических методик; периодической калибровки лабораторного оборудования, аппаратов, средств измерений и регистрирующих устройств;

всех исследований АФС на стабильность;

расследования отклонений результатов испытаний от спецификаций.

Параграф 31. Обзор записей по производству и контролю качества серии (досье на серию)

398. Для определения соответствия промежуточной продукции или АФС установленным спецификациям перед выдачей разрешения на выпуск серии или перед ее реализацией следует разработать письменные процедуры, которые следуют при обзоре и утверждении записей по производству и лабораторному контролю серий, включая упаковку и маркировку.

399. Записи по производству и лабораторному контролю критических стадий процесса подлежат проверке и подтверждению отделом (отделами) качества перед выдачей разрешения на выпуск или перед реализацией каждой серии АФС. Записи по производству и лабораторному контролю для некритических стадий процесса могут быть проверены квалифицированным персоналом производственного отдела или других подразделений в соответствии с процедурами, утвержденными отделом (отделами) качества.

400. Все отклонения, отчеты о расследованиях и отклонениях результатов от спецификаций следует оценивать в процессе обзора записей по производству и контролю серии (досье на серию) перед выдачей разрешения на выпуск этой серии.

401. Отдел (отделы) качества может передавать производственному отделу обязанности и полномочия в отношении выдачи разрешения на использование промежуточной продукции, за исключением тех случаев, когда продукция предназначена для поставки за пределы сферы контроля производителя.

Параграф 32. Работа с материалами

402. Приняты в форме письменного документа процедуры, описывающие приемку, идентификацию, помещение в карантин, хранение, обращение, отбор проб, проведение испытаний, а также одобрение или отклонение материалов.

403. Производители промежуточной продукции и (или) АФС имеют систему оценки поставщиков материалов, критических для качества.

404. Поставка материалов осуществляется поставщиками, утвержденными отделом (отделами) качества, в соответствии с согласованными спецификациями.

405. Если поставщик критических для качества материалов не является его производителем, то производитель промежуточной продукции и (или) АФС знает название и адрес производителя этих материалов.

406. Замену поставщика критических для качества материалов следует проводить в соответствии с разделом 13 настоящей части.

Параграф 33. Приемка и карантин

407. При получении и перед приемкой каждый контейнер с материалами или группу контейнеров обследуют визуально на правильность маркировки (включая соответствие названия, используемого поставщиком с названием, используемым заказчиком, если они отличаются) и наличие повреждений контейнера, пломб, свидетельств постороннего вмешательства или контаминации. Материалы следует содержать в карантине до отбора проб, проверки или проведения испытаний и получения разрешения на их использование.

408. До смешивания поступивших материалов с имеющимися запасами (например, растворителями или запасами в накопительных бункерах) их следует обозначить как соответствующие требованиям к этим материалам, прошедшие необходимые испытания (если применимо) и разрешенные для использования. Разрабатываются процедуры по предотвращению ошибочной выгрузки поступивших материалов в имеющийся запас.

409. Следует исключить возможность перекрестной контаминации поставки ангро, если она осуществляется в емкостях, не предназначенных специально для нее. Для подтверждения этого могут использоваться одно или несколько следующих доказательств:

наличие документа, подтверждающего очистку;

наличие документа с результатами испытания на наличие следов примесей;

аудит поставщика.

410. Большие емкости для хранения и обслуживающие их трубопроводы, линии наполнения и разгрузки имеет соответствующую маркировку.

411. Каждый контейнер или группу контейнеров с материалами (серией материалов) следует идентифицировать с помощью характерного кода, номера серии или номера, присвоенного при приемке. Этот номер следует использовать при регистрации местонахождения каждой серии. Имеется система идентификации статуса каждой серии.

Параграф 34. Отбор проб и проведение испытаний материалов, поступивших для производства

412. Для подтверждения подлинности (идентификации) каждой серии материалов (за исключением материалов, указанных в пункте 414 настоящей части) следует провести хотя бы одно испытание. Если производитель имеет систему оценки поставщиков, вместо проведения других испытаний можно использовать сертификат анализа продукции поставщика.

413. Процедура утверждения поставщика включает в себя оценку способности производителя постоянно поставлять материалы, соответствующие спецификациям (например, данные о качестве предыдущих поставок). Прежде чем сократить объем испытаний при входном контроле, следует провести полный анализ как минимум 3 серий. Тем не менее следует проводить полный анализ через определенные промежутки времени и сравнивать его результаты с данными сертификата анализа поставщика. Достоверность данных сертификатов анализа следует регулярно проверять
.

414. Не требуется проведение контроля технологических добавок, опасного или высокотоксичного сырья, других специальных материалов или материалов, передаваемых в другое подразделение под контролем заказчика, при предоставлении производителем продукции сертификата анализа, подтверждающего соответствие этих материалов установленным требованиям. Идентификация этих материалов проводится путем визуальной проверки контейнеров, этикеток и регистрации номеров серий. Отсутствие контроля таких материалов на месте производства лекарственного средства обосновано и оформлено документально.

415. Пробы репрезентативны для серии материалов, из которой они отобраны. В методиках отбора проб устанавливают количество контейнеров, из которых отбираются пробы, часть контейнера, откуда берется проба, а также количество материалов, которое отобрано из каждого контейнера. Число контейнеров для отбора проб и размер пробы указывают в плане отбора проб, в котором учитывается критичность материалов, изменчивость свойств материалов, предшествующий опыт работы с поставщиком в отношении качества, а также необходимое для анализа количество материалов.

416. Отбор проб проводится в определенных местах и соответствии с инструкциями , предназначенными для предотвращения контаминации отобранной пробы и других материалов.

417. Контейнеры, из которых отбирают пробы, следует открывать осторожно и после отбора пробы немедленно снова закрывать. Их следует маркировать для указания факта отбора пробы.

Параграф 35. Хранение

418. Обращение с материалами и их хранение следует осуществлять таким образом, чтобы предотвратить их разложение, контаминацию и перекрестную контаминацию.

419. Материалы, хранящиеся в фибровых барабанах, мешках или ящиках, не следует размещать на полу и располагать таким образом, чтобы дать возможность при необходимости провести очистку и осмотр.

420. Материалы следует хранить в течение периода и при условиях, которые не оказывают неблагоприятного воздействия на их качество. Как правило, необходимо следить, чтобы материалы, поступившие на хранение первыми, были использованы в первую очередь.

421. Некоторые материалы в соответствующих контейнерах могут храниться вне помещений при условии, что идентифицирующие этикетки остаются разборчивыми, а контейнеры надлежащим образом очищаются перед вскрытием и использованием.

422. Отклоненные материалы промаркированы и помещены под контроль в карантин, чтобы предотвратить их несанкционированное использование в производстве.

Параграф 36. Повторная оценка

423. По мере необходимости материалы следует подвергать повторной оценке для того, чтобы определить их пригодность для использования (например, после продолжительного хранения или воздействия тепла или влажности).

Параграф 37. Технологический процесс и контроль в процессе производства

424. Исходное сырье для производства промежуточной продукции и АФС следует взвешивать или отмеривать в соответствующих условиях, не оказывающих влияния на его пригодность для использования. Весы и устройства для измерения объема имеет точность, приемлемую для предполагаемого использования.

425. Если исходное сырье делят на несколько порций для последующего использования в технологических операциях, контейнер, который поступает исходное сырье, пригодное для этого и его маркировка содержат:

название исходного сырья и (или) его код;

номер, присвоенный при приемке, или контрольный номер;

масса или объем исходного сырья в новом контейнере;

дата проведения повторной оценки или повторных испытаний (при необходимости)

.

426. Следует установить наблюдение за критическими операциями взвешивания, отмеривания или разделения и удостоверять выполнение этих операций либо осуществлять их эквивалентный контроль. Перед использованием исходного сырья производственный персонал удостоверяется в том, что оно действительно является тем сырьем, которое указано в записях по производству серии для данной промежуточной продукции или АФС.

427. Следует установить наблюдение или подвергать эквивалентному контролю и другие критические технологические операции.

428. На определенных стадиях технологического процесса фактические выходы следует сопоставлять с ожидаемыми выходами. Ожидаемые выходы и соответствующие пределы следует определять на основании данных проведенных ранее лабораторных, опытных или промышленных испытаний. Причины отклонений от ожидаемого выхода, связанные с критическими стадиями процесса, расследуются, чтобы определить их влияние (или возможное влияние) на качество соответствующих серий.

429. Любое отклонение оформлено документально с указанием причин отклонения. Любое критическое отклонение расследовано.

430. Технологический статус основных единиц оборудования следует указывать либо на конкретных единицах оборудования, либо в соответствующей документации, либо фиксировать в системе компьютерного контроля, либо с помощью альтернативных методов.

431. Надлежащим образом контролируются материалы, предназначенные для повторной обработки или переработки, с целью предотвращения их использования без соответствующего разрешения.

Параграф 38. Ограничение времени выполнения операций

432. Если в технологической инструкции (пункт 391 настоящей части) установлены ограничения времени, их следует соблюдать для обеспечения качества промежуточной продукции и АФС. Отклонения от этих ограничений следует оформлять документально и проводить оценку отклонений. Указанные выше ограничения могут не вводиться при проведении технологического процесса до достижения установленных значений параметров (например, достижение необходимого значения pH, гидрогенизация, сушка до предварительно установленной величины параметра), если завершение реакций или стадий процесса определяется посредством отбора проб и испытаний в процессе производства.

433. Промежуточную продукцию, предназначенную для дальнейшей обработки, следует хранить при определенных условиях, чтобы обеспечить ее пригодность для дальнейшего использования.

Параграф 39. Отбор проб и контроль в процессе производства

434. Следует разработать письменные инструкции по мониторингу процесса и контроля выполнения тех стадий процесса, которые являются причиной непостоянства показателей качества промежуточной продукции и АФС. Порядок проведения контроля в процессе производства и соответствующие критерии приемлемости

определяют на основании информации, полученной на стадии разработки, или на основании опыта, приобретаемого в процессе производства.

435. Критерии приемлемости, тип и объем испытаний могут зависеть от природы выпускаемых промежуточной продукции и АФС, реакции или стадии процесса и степени влияния технологического процесса на непостоянство качества продукции. На начальных стадиях процесса допустимо проведение менее жесткого контроля в процессе производства, тогда как на более поздних стадиях процесса (например, стадии выделения и очистки) следует проводить более жесткий контроль.

436. Критические этапы контроля в процессе производства (и мониторинг критических процессов), включая точки и методы контроля, изложены в письменном виде и утверждены отделом качества.

437. Контроль в процессе производства осуществляют квалифицированный производственный персонал. Корректировать данный процесс производства можно без предварительной санкции отдела качества, если такая корректировка не выходит за рамки заранее установленных пределов, утвержденных отделом качества. Все испытания и их результаты следует оформлять документально как часть записей на серию (досье на серию).

438. Методы отбора проб для материалов, использующихся в процессе производства, промежуточной продукции и АФС, зафиксированы в письменных инструкциях. Планы отбора проб и методики базируются на научно обоснованном порядке отбора проб.

439. Отбор проб в процессе производства осуществляется с использованием процедур, предусматривающих предотвращение контаминации отобранного материала и другой промежуточной продукции или АФС. Разрабатываются процедуры для обеспечения сохранения целостности образцов после отбора.

440. При проведении испытаний в процессе производства, которые осуществляются с целью мониторинга и (или) корректировки процесса, как правило, не требуется расследовать случаи несоответствия спецификациям.

Параграф 40 Смешивание серий промежуточной продукции или АФС

441. В настоящей части понятие "смешивание" означает процесс объединения веществ для получения однородной промежуточной продукции или АФС, на которую выдается одна спецификация. Смешивание в процессе производства частей одной и той же серии (например, объединение нескольких загрузок центрифуги из одной серии, полученной при кристаллизации) или объединение частей различных серий для последующей обработки считается частью технологического процесса и не рассматривается как смешивание.

442. Недопустимо смешивание в процессе производства серий веществ или продукции, не отвечающих требованиям спецификаций, другими сериями таких

веществ или продукции с целью обеспечения соответствия спецификациям. Каждая серия, входящая в состав смеси, произведена по установленной технологии, испытана отдельно от других серий и соответствует установленным спецификациям перед смешиванием.

443. Операции смешивания приемлемы в частности для: смешивания небольших серий для увеличения размера серии; смешивания остатков (то есть относительно небольших количеств выделенного вещества) серий одной и той же промежуточной продукции или одной и той же АФС для получения единой серии.

444. Процессы смешивания следует надлежащим образом контролировать и оформлять документально. Полученную в результате смешивания серию при необходимости следует подвергать испытаниям на соответствие установленным спецификациям.

445. Записи, относящиеся к серии (досье на серию) и отражающие смешивание, обеспечивает возможность обратного прослеживания отдельных серий, из которых сделана смесь.

446. В тех случаях, когда физические характеристики АФС являются критическими (например, АФС, предназначенные для получения твердых лекарственных форм или суспензий для приема внутрь), операции смешивания следует валидировать, чтобы продемонстрировать однородность объединенной серии. Валидация включает проведение испытаний продукции по критическим характеристикам, на которые оказывают влияние процесс смешивания (например, распределение частиц по размерам , насыпной плотности и плотности при уплотнении).

447. Если смешивание оказывают отрицательное воздействие на стабильность, следует провести испытания стабильности окончательных серий, полученных в результате смешивания.

448. Дату окончания срока годности или дату проведения повторных испытаний серии, полученной в результате смешивания, следует определять на основании даты производства самых старых остатков или самой старой серии в смеси.

Параграф 41. Контроль контаминации

449. Остатки веществ можно вносить в последующие серии той же промежуточной продукции или АФС при условии соответствующего контроля. Это могут быть остатки , налипшие на стенку измельчителя, слой влажных кристаллов, оставшихся на стенках бака центрифуги после разгрузки, и остатки, образовавшиеся в результате неполной выгрузки жидкостей или кристаллов из рабочей емкости при переносе вещества на следующую стадию процесса. Такое внесение не повлечет за собой переноса продуктов разложения или микробной контаминации, которые могут отрицательно повлиять на установленный профиль примесей АФС.

450. Технологические операции следует проводить таким образом, чтобы предотвратить контаминацию промежуточной продукции или АФС другими веществами.

451. С целью предотвращения контаминации следует соблюдать особые меры предосторожности при работе с АФС после ее очистки.

Параграф 42. Упаковка и идентифицирующая маркировка АФС промежуточной продукции

452. Приняты в форме письменного документа процедуры, в которых описаны приемка, идентификация, помещение в карантин, отбор проб, исследование и (или) испытание и выдача разрешения на использование материалов для упаковки и маркировки, а также обращение с ними.

453. Материалы для упаковки и маркировки соответствуют установленным спецификациям. Материалы для упаковки и маркировки, не соответствующие таким спецификациям, отклонены для предотвращения их использования при выполнении операций, для которых они непригодны.

454. Следует вести записи для каждой поставки этикеток и упаковочных материалов с указанием данных об их приемке, проверке или испытании, а также об их принятии или отклонении.

Параграф 43. Упаковочные материалы

455. Контейнеры (упаковки) обеспечивают надлежащую защиту от порчи или контаминации промежуточной продукции или АФС во время транспортирования и хранения промежуточной продукции или АФС в рекомендуемых условиях.

456. Контейнеры (упаковки) чистые и, если этого требует характер промежуточной продукции или АФС, подвергаться санитарной обработке для обеспечения их пригодности для использования по назначению. Такие контейнеры (упаковки) не обладают химической активностью, абсорбирующими свойствами или служить источником посторонних примесей, чтобы не вызывать изменений качества промежуточной продукции или АФС сверх пределов, установленных в спецификации.

457. Если контейнеры (упаковки) предназначены для повторного использования, их следует очищать в соответствии с письменными инструкциями, а все предыдущие этикетки удалены или стерты.

Параграф 44. Выдача этикеток и контроль

458. Доступ в зоны хранения этикеток разрешен только лицам, имеющим соответствующие полномочия.

459. Следует применять процедуры сопоставления количества выданных этикеток, количеству использованных и возвращенных этикеток, чтобы можно было оценить

расхождения между количеством маркированных упаковок и количеством выданных этикеток. Факты расхождения расследуются, а полученные результаты утверждаются отделом (отделами) качества.

460. Все неиспользованные этикетки с номерами серий или другой нанесенной информацией, относящейся к этим сериям, следует уничтожать. Возвращенные этикетки следует содержать и хранить таким образом, чтобы предотвратить перепутывание и обеспечить надлежащую идентификацию.

461. Устаревшие этикетки и этикетки с просроченными датами следует уничтожать.

462. Оборудование, используемое для изготовления этикеток при операциях упаковки, следует контролировать в целях обеспечения соответствия всех оттисков печатному тексту, указанному в записях по производству серии.

463. Отпечатанные этикетки, выдаваемые для определенной серии, следует тщательно проверять на предмет их подлинности и соответствия спецификациям, приведенным в основных записях производства. Результаты такой проверки следует оформлять документально.

464. Образец отпечатанной этикетки, соответствующий использованным этикеткам, следует включать в записи по производству серии.

Параграф 45. Операции по упаковке и маркировке

465. В наличии документально оформленные инструкции, предназначенные для обеспечения правильного использования упаковочных материалов и этикеток.

466. В операциях по маркировке предусмотрено предотвращение перепутывания. Физическое или пространственное разделение работ, связанных с разной промежуточной продукцией или АФС.

467. Этикетки, используемые для маркировки наружной поверхности контейнеров с промежуточной продукцией или АФС, содержат название или идентификационный код , номер серии продукции и условия хранения, если такая информация является критической для обеспечения качества промежуточной продукции или АФС.

468. Если промежуточная продукция или АФС предназначены для транспортировки за пределы сферы контроля системы управления материалами производителя, то на этикетке следует указать также наименование производителя и адрес производителя, количество содержимого, особые условия транспортирования и специальные требования, установленные законодательством. Для промежуточной продукции и АФС, которые имеют установленный срок годности, на этикетке и в сертификате анализа следует указывать дату истечения срока годности. Для промежуточной продукции и АФС, для которых установлена дата повторных испытаний, эту дату следует указать на этикетке и (или) в сертификате анализа.

469. Помещения и оборудование для упаковки и маркировки следует проверить непосредственно перед их использованием, чтобы убедиться, что удалены все

материалы, которые не нужны для следующей операции упаковки. Такая проверка оформляется документально в записях по производству серии, регистрационных журналах для помещений и эксплуатации оборудования или отражена в другой системе документального оформления.

470. Упакованную и маркированную промежуточную продукцию или АФС следует проверить, чтобы убедиться, что первичная и вторичная упаковка для серии имеют правильную маркировку. Эта проверка часть операции по упаковке. Результаты такой проверки отражаются в записях по производству серии или документах по ее контролю
.

471. Упаковки с промежуточной продукцией или АФС, подлежащие транспортированию за пределы сферы контроля производителя, следует опломбировать таким образом, чтобы в случае нарушения пломбы или ее отсутствия получатель мог обратить внимание на возможность изменения содержимого.

Параграф 46. Хранение и реализация

472. Для хранения всех материалов при соответствующих условиях (например, контролируемые температура и влажность при необходимости) следует подготовить помещения и технические средства. Следует вести записи параметров этих условий, если они являются критическими для сохранения свойств материалов.

473. Если не имеется другой системы для предотвращения непреднамеренного или несанкционированного использования находящихся в карантине, отклоненных, возвращенных или отозванных материалов, то следует выделить отдельные зоны для временного хранения указанных материалов до принятия решения об их использовании
.

Параграф 47. Реализация

474. Реализация АФС и промежуточных продуктов третьим сторонам допускается только после выдачи отделом (отделами) качества разрешений на их выпуски, подтверждения соответствия серии уполномоченным лицом. АФС и промежуточная продукция, находящиеся в карантине могут быть переданы в другое подразделение, входящее в сферу контроля производителя, если это разрешено отделом (отделами) качества и при наличии необходимого контроля и соответствующей документации.

475. Условия транспортирования АФС и промежуточной продукции не оказывают отрицательного воздействия на их качество.

476. Особые условия транспортирования или хранения АФС или промежуточной продукции указаны на этикетке.

477. Производитель убежден в том, что подрядчик, ответственный за перевозку АФС или промежуточной продукции, осведомлен о соответствующих условиях транспортирования и хранения и соблюдает их.

478. Внедряется система мер, позволяющая быстро установить пути реализации каждой серии промежуточной продукции и (или) АФС и осуществить их отзыв.

Параграф 48. Лабораторный контроль.

479. Независимый отдел (отделы) качества имеет в своем распоряжении соответствующие лабораторные помещения и оборудование.

480. В наличии письменные инструкции, описывающие отбор проб, проведение испытаний, одобрение или отклонение материалов, а также документальное оформление и хранение лабораторных данных. Ведение лабораторных записей соответствует требованиям пункта 198 настоящей части.

481. Все спецификации, планы отбора проб и методики испытаний научно обоснованы и гарантировать то, что исходное сырье, промежуточная продукция, АФС, этикетки и упаковочные материалы соответствуют установленным стандартам качества и (или) чистоты. Спецификации и методики испытаний соответствуют требованиям регистрационного досье. Могут быть также спецификации, дополняющие спецификации регистрационного досье. Спецификации, планы отбора проб и методики испытаний, включая вносимые в эти документы изменения, составляются соответствующим подразделением, а также проверены и утверждены отделом (отделами) качества.

482. Следует разработать надлежащие спецификации для АФС, соответствующие принятым стандартам и согласующиеся с процессом производства. Спецификации включают контроль примесей (например, органических и неорганических примесей, остаточных растворителей). Если имеется спецификация для АФС в отношении микробиологической чистоты, то для общего количества микроорганизмов и при указании недопустимых микроорганизмов следует установить пределы, требующие принятия мер, и соблюдать эти

требования. Если имеется спецификация для АФС в отношении содержания эндотоксинов, то следует установить соответствующие пределы, требующие принятия мер, и соблюдать эти требования.

483. Все процедуры лабораторного контроля проводятся в соответствии с утвержденными инструкциями и оформляться в письменном виде во время их выполнения. Любые отклонения от вышеуказанных процедур следует оформлять документально и объяснять.

484. Любые полученные данные о несоответствии показателей качества спецификации следует расследовать и документально оформлять согласно установленной процедуре. В соответствии с этой процедурой следует

проанализировать данные, дать оценку того, имеются ли существенные проблемы, определить необходимые корректирующие действия и сделать выводы. Любой повторный отбор проб и (или) проведение повторных испытаний после получения результатов несоответствия спецификации следует выполнять согласно письменной процедуре.

485. Реактивы и стандартные растворы следует готовить и маркировать в соответствии с письменными инструкциями. На посуде с аналитическими реактивами или стандартными растворами (при необходимости) следует указывать дату, до которой они могут использоваться ("использовать до …").

486. При производстве АФС следует иметь (при необходимости) первичные стандартные образцы. Источник каждого первичного стандартного образца указан в документации. Ведутся записи хранения каждого первичного стандартного образца и его использования в соответствии с рекомендациями поставщика. Первичные стандартные образцы, полученные из официально признанных источников и хранящиеся в соответствии с рекомендациями поставщика, как правило, используют без проведения их испытаний.

487. При отсутствии первичного стандартного образца у официально признанного источника следует разработать "внутренний" первичный стандартный образец. Для достоверного установления подлинности и чистоты такого первичного стандартного образца следует провести надлежащие испытания. Сохраняют соответствующую документацию проведения этих испытаний.

488. Вторичные стандартные образцы следует готовить, идентифицировать, испытывать, утверждать и хранить надлежащим образом. Перед первым использованием следует определять пригодность (провести первичную квалификацию) каждой серии вторичного стандартного образца путем сравнения с первичным стандартным образцом. Каждую серию вторичного стандартного образца следует периодически подвергать повторной квалификации в соответствии с письменным протоколом.

Параграф 49. Испытания промежуточных продуктов и АФС

489. Для каждой серии промежуточной продукции и АФС следует проводить необходимые лабораторные испытания с целью подтверждения соответствия спецификациям.

490. Как правило, для каждого АФС следует устанавливать профиль примесей, описывающий идентифицированные и неидентифицированные примеси, присутствующие в типичной серии, полученной в результате определенного контролируемого технологического процесса. Профиль примесей включает идентификацию или другую качественную аналитическую характеристику (например, время удерживания), пределы содержания каждой обнаруживаемой примеси и

классификацию каждой идентифицированной примеси (например, органическая и неорганическая примеси, растворитель). Профиль примесей, как правило, зависит от особенностей технологического процесса и происхождения АФС. Как правило, нет необходимости определять профиль примесей для АФС растительного или животного происхождения.

491. Профиль примесей через определенные промежутки времени следует сравнивать с профилем примесей, приведенным в регистрационных документах, или с ранее полученными данными, чтобы обнаружить изменения в АФС, являющиеся результатом изменений сырья, параметров работы оборудования или технологического процесса.

492. Следует проводить соответствующие микробиологические испытания для каждой серии промежуточной продукции и АФС, если их микробиологическая чистота нормируется.

Валидация аналитических методик (см. раздел 12 настоящей части)

Параграф 50. Сертификаты анализа

493. Для каждой серии промежуточной продукции или АФС выдается оригинал сертификата анализа при его запросе.

494. Сертификат анализа содержит информацию о наименовании промежуточной продукции или АФС, включая при необходимости сорт, номер серии и дату выпуска. Если для промежуточной продукции или АФС установлена дата истечения срока годности, эту дату следует указывать на этикетке и в сертификате анализа. Если для промежуточной продукции или АФС установлена дата повторного испытания, то эту дату следует указывать на этикетке и (или) в сертификате анализа.

495. В сертификате приведен перечень всех испытаний, проведенных в соответствии с фармакопейными требованиями или требованиями потребителя, включая допустимые пределы, а также полученные количественные значения (если результаты испытаний таковыми являются).

496. Сертификат содержит дату подписания, подпись уполномоченного сотрудника отдела (отделов) качества, наименование, адрес и номер телефона первоначального производителя. Если анализ был проведен предприятием по переупаковке (повторной обработке), сертификате анализа следует указать наименование, адрес, номер телефона предприятия по переупаковке (повторной обработке) и дать ссылку на наименование первоначального производителя.

497. Если новые сертификаты выдаются предприятием по переупаковке (повторной обработке), поставщиками или уполномоченными ими лицами, действующими от своего имени или от имени этого предприятия, то в них следует указывать наименование, адрес и номер телефона лаборатории, проводившей анализы.

Такие сертификаты содержат ссылку на наименование и адрес первоначального производителя и первоначальный сертификат серии, копия которого прилагается к новому сертификату.

Параграф 51. Контроль стабильности АФС

498. Принимают в форме письменного документа программу продолжающихся испытаний, предназначенную для контроля стабильности характеристик АФС, полученные результаты испытаний используют для подтверждения надлежащих условий хранения и дат проведения повторных испытаний или истечения срока годности АФС.

499. Методики испытаний, используемые при исследовании стабильности, проходят валидацию и обеспечивают получение необходимых данных о стабильности.

500. Образцы для испытания на стабильность следует хранить в контейнерах (упаковках), аналогичных коммерческим контейнерам (упаковкам). Например, если АФС реализуют в мешках, упакованных в фибровые барабаны, то образцы для испытаний на стабильность могут быть упакованы в мешки из того же материала, помещенные в барабаны меньшего размера, изготовленные из материала, аналогичного или идентичного материалу фибровых барабанов, в которых АФС поступает в продажу .

501. Как правило, в программу мониторинга стабильности для подтверждения дат проведения повторных испытаний или истечения срока годности включают первые 3 реализуемые производственные серии. Однако если данные предварительного исследования свидетельствуют, что АФС сохраняют стабильность по крайней мере в течение 2 лет, допускается использовать менее 3 серий.

502. В программу продолжающихся испытаний стабильности включают как минимум одну произведенную серию АФС в год (за исключением тех случаев, когда производственные серии в данном году не выпускались) и по крайней мере ежегодно проводить ее испытания для подтверждения стабильности.

503. Для АФС с короткими сроками хранения испытания проводятся чаще. Например, для тех биотехнологических, биологических и других АФС, сроки хранения которых составляют 1 год или меньше, следует отбирать образцы для испытаний на стабильность и проводить испытания ежемесячно в течение первых 3 месяцев, а затем каждые 3 месяца. Если имеются данные, подтверждающие сохранение стабильности АФС, допускается исключить некоторые интервалы испытаний (например, 9-месячные испытания).

504. Необходимо, чтобы условия хранения при испытаниях на стабильность соответствовали требованиям законодательства в отношении испытаний стабильности.

Параграф 52. Даты истечения срока годности и проведения повторных испытаний

505. Если промежуточная продукция предназначена для передачи за пределы сферы контроля системы управления материалами производителя и для нее определена дата истечения срока годности или проведения повторных испытаний, то получают информация, подтверждающая стабильность промежуточной продукции (например, опубликованные данные, результаты испытаний).

506. Даты истечения срока годности или проведения повторных испытаний АФС основываются на результатах оценки данных, полученных при изучении стабильности. Общепринятой практикой является указание для АФС даты проведения повторных испытаний, а не даты истечения срока годности.

507. Предварительные даты истечения срока годности или проведения повторных испытаний АФС могут основываться на результатах, полученных для опытных серий, в следующих случаях:

если для опытных серий используются способ производства и процедуры, моделирующие окончательный процесс промышленного производства;

если качество АФС соответствует качеству вещества, которое будет выпускаться в промышленном масштабе.

508. Для проведения повторных испытаний следует отбирать репрезентативные образцы.

Параграф 53. Архивные образцы

509. Архивные образцы упаковывают и хранят с целью возможной последующей оценки качества серий АФС, но не для проведения испытаний на стабильность.

510. Архивные образцы каждой серии АФС, надлежащим образом маркированные, следует хранить в течение 1 года после даты истечения срока годности серии, которая определяется производителем, или в течение 3 лет после реализации серии в зависимости от того, какой срок является более длительным. Архивные образцы АФС с установленной датой повторных испытаний следует хранить в течение 3 лет после того , как серия была полностью реализована производителем.

511. При хранении архивного образца следует использовать такую же систему контейнер (упаковка), в которой хранится АФС, или такую, которая эквивалентна системе упаковки, предназначенной для продажи, или обеспечивает лучшую защиту. Следует хранить архивные образцы в количестве, достаточном для проведения как минимум 2 полных анализов в соответствии с требованиями фармакопейной статьи или при отсутствии фармакопейной статьи - 2 полных анализов соответствии со спецификацией (нормативным документом по качеству).

Параграф 54. Валидация

512. Производителем документально оформляется концепция в отношении поставленных целей и подхода к валидации, включая валидацию технологических процессов, процедур очистки, аналитических методик, процедур контроля в процессе производства, компьютеризированных систем, и в отношении лиц, ответственных за разработку, проверку, утверждение и документальное оформление каждого этапа валидации.

513. Критические параметры (показатели) качества, как правило, следует определять на стадии разработки или на основании данных предварительного опыта работы. Следует также определить диапазоны значений этих критических параметров (показателей) качества, необходимые для обеспечения воспроизводимости процесса. При этом необходимо:

определить критические показатели качества АФС как продукции; указать параметры процесса, которые могут влиять на критические показатели качества АФС;

установить диапазон значений каждого критического параметра процесса, который предполагается использовать при серийном производстве и контроле процесса.

514. Операции, которые считаются критическими для качества и чистоты АФС, подлежат валидации.

Параграф 55. Документация по валидации

515. Для каждого процесса, подлежащего валидации, следует разработать протокол валидации. Этот протокол проверен и утвержден отделом (отделами) качества и другими соответствующими службами.

516. В протоколе валидации определяются критические стадии процесса и критерии приемлемости, а также вид проводимой валидации (например, ретроспективная, перспективная, сопутствующая) и количество производственных циклов.

517. Отчет о валидации содержит перекрестные ссылки на протокол валидации, обобщать полученные результаты и объяснять с соответствующими выводами любые обнаруженные отклонения, включая рекомендуемые изменения для исправления недостатков.

518. Любые отклонения от протокола валидации оформляются документально с соответствующим обоснованием.

Параграф 56. Квалификация

519. До начала работ по валидации процесса следует завершить надлежащую квалификацию критического оборудования и вспомогательных систем. Квалификация обычно проводится по следующим этапам (по каждому этапу отдельно или по всем этапам в совокупности):

1) квалификация проекта (design qualification, DQ) - документально оформленное подтверждение того, что предложенный проект производственных помещений, оборудования или систем является пригодным для применения по назначению;

2) квалификация монтажа (installation qualification, IQ) - документально оформленное подтверждение того, что монтаж помещений, систем и оборудования (установленных или модифицированных) выполнен в соответствии с утвержденным проектом, рекомендациями производителя и (или) требованиями пользователя;

3) квалификация функционирования (operational qualification, OQ) - документально оформленное подтверждение того, что помещения, системы и оборудование (установленные или модифицированные) функционируют в соответствии с предъявляемыми требованиями во всех предусмотренных режимах работы;

4) квалификация эксплуатации (performance qualification, PQ) - документально оформленное подтверждение того, что помещения, системы и оборудование при совместном использовании работают эффективно и воспроизводятся показатели, соответствующие утвержденным требованиям и характеристикам процесса.

Параграф 57. Подходы к валидации процесса

520. Валидация процесса - это документально оформленное доказательство того, что процесс, протекающий в пределах установленных параметров, обеспечивает эффективное и с воспроизводимыми результатами производство промежуточной продукции или АФС, соответствующих предварительно заданным спецификациям и показателям качества.

521. Существует 3 подхода к валидации. Перспективная валидация является предпочтительным подходом, но имеются исключения, позволяющие использовать другие подходы. Эти подходы и их применимость описаны ниже.

522. Перспективную валидацию обычно следует выполнять для всех процессов, связанных с производством АФС, как указано в пункте 514 настоящей части. Перспективная валидация, проводимая для процесса, связанного с производством АФС , завершается до начала реализации готового лекарственного препарата, произведенного из этой АФС.

523. Сопутствующая валидация проводится при отсутствии данных для повторяющихся технологических циклов, если выпущено ограниченное число серий АФС, если серии АФС выпускались редко или были произведены посредством валидированного процесса, который был модифицирован. До завершения сопутствующей валидации серии АФС могут быть выпущены и использованы для производства лекарственного препарата, предназначенного для реализации, при условии полного контроля и мониторинга серий АФС.

524. Исключением, позволяющим провести ретроспективную валидацию, являются достаточно организованные процессы, которые обеспечивают производство АФС без

существенных изменений его качества вследствие изменений сырья, оборудования, систем, помещений и процесса производства. Такой подход к валидации используются, если:

определены критические показатели качества и критические параметры процесса;

установлены надлежащие критерии приемлемости и контроля в процессе производства;

отсутствовали существенные сбои в ходе процесса или дефекты продукции по причинам, не связанным с ошибками оператора или отказами оборудования;

были установлены профили примесей для данной АФС.

525. Серии, отобранные для ретроспективной валидации, представляют собой репрезентативную выборку из всех серий, произведенных за проверяемый период, в том числе любых серий, не соответствующих спецификациям. При этом количество таких серий достаточным для доказательства постоянства процесса. В целях получения данных для ретроспективной валидации процесса может быть проведено испытание архивных образцов.

Параграф 58. Программа валидации процесса

526. Количество производственных циклов, необходимых для валидации, зависит от сложности процесса или значимости изменения процесса, подлежащих рассмотрению. Для перспективной и сопутствующей валидации используется данные, полученные для 3 последовательных производственных серий продукции надлежащего качества. Однако могут быть ситуации, когда для доказательства постоянства процесса необходимы дополнительные производственные циклы (например, процессы производства сложных АФС или длительные процессы производства АФС). Для оценки постоянства процесса при ретроспективной валидации, как правило, исследуют данные для 10 - 30 последовательных серий, но при соответствующем обосновании это число уменьшается.

527. Во время проведения исследований по валидации процесса следует контролировать и проверять его критические параметры. Параметры процесса, не связанные с качеством, например, переменные, контролируемые в целях сокращения потребления энергии или использования оборудования, можно не включать в валидацию процесса.

528. Валидация процесса подтверждает, что профиль примесей для каждого АФС находится в заданных пределах. Профиль примесей аналогичен (либо быть лучше) ранее полученному профилю примесей, а также в соответствующих случаях профилю примесей, установленному при разработке процесса, или серий, использованных для основных клинических и токсикологических исследований.

Параграф 59. Периодическая проверка валидированных систем

529. Системы и процессы следует подвергать периодической оценке для подтверждения того, что они функционируют правильным образом. Если в процесс или систему не были внесены существенные изменения и обзор качества подтвердил, что система или процесс постоянно обеспечивает производство материала, соответствующего спецификациям, повторная валидация, как правило, не проводится.

Параграф 60. Валидация очистки

530. Процедуры очистки, как правило, проходят валидацию. Обычно валидацию очистки проводят в случаях, при которых контаминация или перенос веществ представляет наибольшую опасность для качества АФС. Например, на начальных стадиях технологического процесса не потребуются проведение валидации процедур очистки оборудования, если остаточные вещества будут удалены на последующих стадиях очистки.

531. Валидация процедур очистки отражает фактический характер использования оборудования. Если разные АФС или разную промежуточную продукцию производят на одном и том же оборудовании и это оборудование очищают одним и тем же способом, то для валидации очистки можно выбрать репрезентативную промежуточную продукцию или АФС. Такой выбор основывается на данных о растворимости и трудностях очистки, а также на расчете предельного содержания остатков с учетом их активности, токсичности и стабильности.

532. В протоколе валидации очистки описывает оборудование, подлежащее очистке , процедуры, материалы, приемлемые уровни очистки, контролируемые и регулируемые параметры и аналитические методики. В протоколе также указывают виды отбираемых проб, способы их отбора и маркировки.

533. Для обнаружения как нерастворимых, так и растворимых остатков методы отбора проб включают соответствующие методы (например, забор мазков или смывов, прямую экстракцию и др.). Используемые методы отбора проб позволяют количественно определять уровни остатков на поверхностях оборудования после очистки. Следует учитывать, что использование метода отбора проб посредством забора мазков неосуществимо, если контактирующие с продуктом поверхности являются труднодоступными вследствие конструктивных особенностей оборудования (например, внутренние поверхности шлангов, транспортных трубопроводов, емкости реакторов с узкими люками, также небольшое по размеру сложное оборудование (например, микронизаторы и микрораспылители)) и (или) если существуют ограничения процесса (например, обработка токсичных веществ), в этих случаях предусматривают иной метод отбора проб.

534. Следует использовать валидированные аналитические методики, обладающие достаточной чувствительностью для обнаружения остатков или контаминантов. Предел

обнаружения каждой аналитической методики достаточный для того, чтобы установить достижение приемлемого уровня остатков или контаминантов. Для методики следует установить достигаемый уровень

извлечения вещества. Пределы содержания остатков практичные, достижимые, проверяемыми и основываются на содержании наиболее вредного остатка. Пределы устанавливают, основываясь на минимальном обладающем известной фармакологической, токсикологической или физиологической активностью количестве АФС или наиболее вредного компонента АФС.

535. Для процессов, в которых существует необходимость снижения общего количества микроорганизмов или эндотоксинов в АФС, или для других процессов, где может быть значимым такая контаминация (например, производство нестерильных АФС, используемых для производства стерильных лекарственных препаратов), исследование очистки (санитарной обработки) оборудования следует проводить в отношении контаминации микроорганизмами и эндотоксинами.

536. Процедуры очистки следует контролировать с определенной периодичностью после валидации, чтобы убедиться, что эти процедуры являются эффективными при их использовании во время текущего технологического процесса. Чистоту оборудования можно контролировать посредством проведения аналитических испытаний и визуального осмотра. Визуальный осмотр позволяет обнаружить значительные скопления контаминантов на небольших участках, если есть основания полагать, что они могут оказаться не обнаруженными иным способом при отборе проб и (или) анализе.

Параграф 61. Валидация аналитических методик

537. Если используемые аналитические методики не включены в Фармакопею, то они проходят валидацию.

Пригодность всех используемых методик испытаний следует проверять в реальных условиях применения и оформлять документально.

538. Валидацию методик следует проводить с учетом обоснования характеристик, по валидации аналитических методик. Объем проводимой аналитической валидации зависет от цели анализа и стадии технологического процесса производства АФС.

539. До начала валидации аналитических методик следует провести соответствующую квалификацию аналитического оборудования.

540. Следует вести подробные записи всех изменений валидированной аналитической методики. Такие записи отражают причину изменения и соответствующие данные для подтверждения того, что изменение приводит к результатам, обеспечивающим такую же точность и надежность аналитической методики, как и результаты, полученные с помощью ранее принятой аналитической методики.

Параграф 62. Контроль изменений

541. Следует разработать формализованную систему контроля изменений для оценки всех изменений, которые могут повлиять на производство и контроль промежуточной продукции и АФС.

542. Следует предусмотреть письменные процедуры для идентификации, документального оформления, соответствующей проверки и утверждения изменений в отношении исходного сырья, спецификаций, аналитических методик, помещений, вспомогательных систем, оборудования (включая компьютерное оборудование), стадий процесса, материалов для маркировки и упаковки, а также компьютерного программного обеспечения.

543. Любые предложения по изменениям, касающимся соблюдения требований настоящего Стандарта, составляются, проверяются и утверждаются соответствующими подразделениями производителя, а затем проверены и утверждены отделом (отделами) качества.

544. Следует оценить возможное влияние предложенного изменения на качество промежуточной продукции или АФС. Процедура классификации изменений используется при определении объема испытаний, валидации и документации, требуемых для обоснования изменений, вносимых в ранее валидированный процесс. Изменения могут быть классифицированы (например, как существенные или несущественные) в зависимости от их характера и объема, а также влияния, которое они могут оказать на процесс. С учетом обоснованного заключения следует определить , какие дополнительные испытания и исследования по валидации необходимы для обоснования таких изменений.

545. При внедрении утвержденных изменений следует принять меры по пересмотру всех документов, на содержание которых влияют эти изменения.

546. После внедрения изменения в производство следует провести оценку первых серий, произведенных или испытанных после внедрения этого изменения.

547. Следует оценить возможность воздействия критических изменений на стабильность и на установленные даты повторных испытаний или даты истечения срока годности. При необходимости образцы промежуточной продукции или АФС, которые были произведены посредством измененного процесса, могут быть введены в программу ускоренного изучения стабильности и (или) включены в программу мониторинга стабильности.

548. Следует проинформировать соответствующих производителей лекарственных препаратов (в том числе лекарственных препаратов в форме нерасфасованных продуктов) об изменениях в установленных технологических процессах и процедурах контроля процесса, которые могут повлиять на качество АФС.

Параграф 63. Отклонение и повторное использование материалов.

549. Промежуточную продукцию и АФС, которые не соответствуют установленным спецификациям, следует содержать в условиях карантина, промаркировав так, чтобы обеспечить их явное отличие от продукции и АФС, соответствующих установленным спецификациям. Такую промежуточную продукцию или АФС можно подвергнуть повторной обработке или переработке. Окончательное решение в отношении отклоненных материалов оформляется документально.

Параграф 64. Повторная обработка

550. Повторное использование в процессе производства промежуточной продукции или АФС, включая продукцию, не соответствующую стандартам или спецификациям, и их повторная обработка путем повторения стадии кристаллизации или других соответствующих стадий обработки химическими или физическими способами (например, дистилляция, фильтрация, хроматографирование, измельчение), являющихся частью установленного производственного процесса, обычно считаются приемлемыми. Однако если повторная обработка используется для большинства серий, то ее следует включить в качестве части стандартного технологического процесса.

551. Продолжение осуществления стадии технологического процесса, для которой контроль в процессе производства показал, что она не завершена, считается частью обычного технологического процесса, а не повторной обработкой.

552. Введение непрореагировавшего вещества в процесс вновь и повторное проведение химической реакции считаются повторной обработкой, если это не является частью установленного процесса. Такой повторной обработке предшествует тщательная оценка, гарантирующая, что это не окажет негативного влияния на качество промежуточной продукции или АФС вследствие возможного образования побочных продуктов и веществ, прореагировавших сверх установленной нормы.

Параграф 65. Переработка

553. Перед принятием решения о переработке серий, не соответствующих установленным нормам или спецификациям (нормативным документам по качеству), следует провести расследование причин такого несоответствия.

554. Серии, подвергнутые переработке, объектом соответствующей оценки, испытаний, исследования стабильности, если для этого есть основания, и документального оформления, чтобы показать, что переработанная продукция по качеству эквивалентна продукции, произведенной посредством первоначально установленного производственного процесса. Наиболее целесообразным подходом к валидации процедур переработки является сопутствующая валидация. Это позволяет составить записи процедуры переработки, установить порядок ее проведения и

определить ожидаемые результаты. Если переработке подлежит только одна серия, то составляется письменный отчет, а серия разрешена к выпуску сразу после подтверждения ее приемлемости.

555. Приняты в форме письменного документа процедуры для сравнения профиля примесей каждой переработанной серии с профилями примесей серий, произведенных посредством установленного процесса. Если применяемые аналитические методики не позволяют адекватно охарактеризовать переработанную серию, то следует воспользоваться дополнительными методиками.

Параграф 66. Регенерация материалов и растворителей

556. Регенерация реактивов, промежуточной продукции или АФС (например, из маточной жидкости или фильтратов) считается допустимой при условии наличия утвержденных процедур регенерации соответствия регенерированных материалов спецификациям, подходящим для их предполагаемого использования.

557. Допускаются регенерация и повторное использование растворителей в тех же или других процессах при условии, что процедуры регенерации контролируются и проверяются для обеспечения соответствия растворителей соответствующим стандартам перед их повторным использованием или смешиванием с другими материалами, допустимыми к использованию.

558. Новые и регенерированные растворители и реактивы можно смешивать, если в ходе соответствующих испытаний показана их пригодность для всех технологических процессов, в которых они могут использоваться.

559. Использование регенерированных растворителей, маточных жидкостей и других регенерированных веществ оформляется документально.

Параграф 67. Возврат

560. Возвращенную промежуточную продукцию или возвращенные АФС следует маркировать соответствующим образом и содержать в условиях карантина.

561. Если состояние контейнеров (упаковки) или условия, которых хранились или транспортировались промежуточная продукция или АФС до или в процессе их возврата, вызывают сомнения относительно качества промежуточной продукции или АФС, то возвращенная промежуточная продукция или возвращенные АФС подлежат повторной обработке, переработке или уничтожению.

562. Следует вести записи возврата промежуточной продукции или АФС. Для каждого возврата в документации следует указать:

1) наименование и адрес грузополучателя;

2) наименование промежуточной продукции или АФС, номер серии и возвращенное количество промежуточной продукции или АФС;

3) причину возврата;

указание на использование или уничтожение возвращенной промежуточной продукции или АФС.

Параграф 68. Претензии и отзывы

563. Все претензии к качеству, полученные в устной или письменной форме, оформлены документально и расследованы согласно письменной инструкции.

564. Записи рассмотрения претензий содержат:

1) наименование, адрес и номер телефона лица, предъявившего претензию;

2) фамилия, имя, отчество (при наличии) лица, предъявившего претензию, его должность (при наличии);

3) суть претензии (включая наименование и номер серии АФС);

4) дату поступления претензии;

5) первоначально принятые меры с указанием даты их осуществления и лица, принявшего меры;

6) любые последующие действия, связанные с предъявленной претензией;

7) ответ, направленный лицу, предъявившему претензию (включая дату направления ответа);

8) окончательное решение, принятое в отношении серии или партии промежуточной продукции или АФС в связи с предъявленной претензией.

565. Записи рассмотрения претензий следует сохранять с целью оценки тенденций, частоты поступления претензий и их значимости для принятия дополнительного и при необходимости немедленного корректирующего действия.

566. Принимают в форме письменного документа процедуру для определения обстоятельств, при которых следует рассматривать вопрос об отзыве промежуточной продукции или АФС.

567. Процедура отзыва определяет, кто принимает участие в оценке информации, как следует начинать процедуру отзыва, кого следует проинформировать об отзыве промежуточной продукции или АФС и как следует поступать с отозванной промежуточной продукцией или АФС.

568. В случае серьезной или потенциально угрожающей жизни ситуации следует проинформировать об этом уполномоченные органы, местные и (или) международные уполномоченные органы, а также при необходимости дальнейших совместных действий обратиться к ним за консультацией.

Параграф 69. Производство по контракту (включая лабораторный контроль качества)

569. Работающие по контрактам производители, а также осуществляющие контроль качества лаборатории, соблюдают требования настоящего Стандарта. Следует уделить

особое внимание предотвращению перекрестной контаминации и обеспечению прослеживаемости.

570. Производитель проводит оценку конкретных операций, выполняемых на участках, выполняющих по его заказу работы по контракту других производителей, а также осуществляющих контроль качества лабораторий, на соответствие требованиям настоящего Стандарта.

571. У производителя хранится оригинал заключенного письменной форме договора (контракта или официального соглашения) между заказчиком и исполнителем , в котором подробно определены обязанности каждой из сторон по соблюдению требований настоящего Стандарта, включая мероприятия в отношении качества.

572. Контрактом предусмотрено право заказчика проводить аудит производства исполнителя на соответствие требованиям настоящего Стандарта.

573. Если разрешено выполнение работ по субподрядам, то исполнитель не передает третьей стороне какую-либо часть доверенных ему по контракту работ без предварительной оценки и заключения дополнительных соглашений с производителем, по заказу которого выполняются работы.

574. Производственные и лабораторные записи следует хранить на участке, на котором выполнялись работы. Производителем организована возможность доступа к указанным записям.

575. Не допускается внесение изменений в технологический процесс, методики испытаний, спецификации или другие требования контракта, а также замена или модернизация оборудования, относящиеся к предмету контракта, без уведомления заказчика и утверждения им изменений.

Поставщики или лица, действующие от их имени (агенты, брокеры и трейдеры), дистрибьюторы, предприятия по переупаковке или перемаркировке

Параграф 70. Область применения

576. Настоящий раздел относится к лицам и организациям, не являющимся первоначальным производителем, которые могут приобретать, переупаковывать, перемаркировывать, поставлять (продавать) и хранить АФС или промежуточную продукцию.

577. Все поставщики или лица, действующие от их имени, дистрибьюторы, предприятия по переупаковке или перемаркировке соблюдают требования настоящего Стандарта.

Параграф 71. Прослеживаемость реализованных АФС и промежуточной продукции

578. Поставщики или лица, действующие от их имени, дистрибьюторы, предприятия по переупаковке или перемаркировке обеспечивают полную

прослеживаемость поставляемых ими АФС и промежуточной продукции. Для этого оформлены и сохранены следующие документы (документально зафиксированные данные):

1) наименование первоначального производителя;
2) адрес первоначального производителя;
3) заказы на поставку;
4) накладные (транспортные документы);
5) документация о приемке;
6) наименование или обозначение АФС или промежуточной продукции;
7) номер серии, присвоенный производителем;
8) записи транспортирования и реализации;
9) оригиналы сертификатов анализа, включая сертификаты, полученные после переупаковки или перемаркировки, а также сертификаты, полученные от первоначального производителя;
10) дата проведения повторных испытаний или дату истечения срока годности.

Параграф. 72 Управление качеством

579. Поставщики или лица, действующие от их имени, дистрибьюторы, предприятия по переупаковке или перемаркировке создают, документируют и внедряют эффективную систему правления качеством, как указано в разделе 2 настоящей части, а также вести необходимую документацию.

Параграф 73. Переупаковка, перемаркировка и хранение АФС и промежуточной продукции

580. Переупаковку, перемаркировку и хранение АФС и промежуточной продукции следует осуществлять в соответствии с требованиями настоящего Стандарта, чтобы избежать перепутывания или утраты идентичности либо чистоты АФС или промежуточной продукции.

581. Переупаковку следует осуществлять в соответствующих условиях производственной среды для предотвращения контаминации или перекрестной контаминации.

Параграф 74. Стабильность

582. Если АФС или промежуточную продукцию переупаковывают в контейнеры (первичную упаковку), тип которых отличается от используемого производителем АФС или промежуточной продукции, то исследуются стабильность для обоснования установленной даты истечения срока годности или проведения повторных испытаний.

Параграф 75. Передача информации

583. Поставщики или лица, действующие от их имени, дистрибьюторы, предприятия по переупаковке или перемаркировке передают всю информацию от производителя АФС или промежуточной продукции потребителю и от потребителя - производителю АФС или промежуточной продукции в том случае, если она касается качества АФС или промежуточной продукции или решений, принятых уполномоченными органами в отношении данной АФС или промежуточной продукции .

584. Поставщики или лица, действующие от их имени, дистрибьюторы, предприятия по переупаковке и перемаркировке, поставляющие АФС или промежуточную продукцию потребителю, указывают наименование первоначального производителя АФС или промежуточной продукции и номер (номера) поставляемой серии.

585. Поставщик обязан также по запросу уполномоченных органов представить информацию о первоначальном производителе АФС или промежуточной продукции. Первоначальный производитель дает ответ уполномоченному органу непосредственно или через уполномоченных им посредников при наличии у них соответствующих полномочий).

586. Соблюдаются специальные требования отношении сертификатов анализа, указанные в пункте 478 настоящей части.

Параграф 76. Работа с претензиями и отзывами

587. Поставщики или лица, действующие от их имени, дистрибьюторы, предприятия по переупаковке или перемаркировке ведут записи рассмотрения претензий и отзывов, как указано в разделе 15 настоящей части, в отношении всех претензий и отзывов, которые относятся к сфере их деятельности.

588. При необходимости поставщики или лица, действующие от их имени, дистрибьюторы, предприятия по переупаковке или перемаркировке рассматривают претензию совместно с первоначальным производителем АФС или промежуточной продукции, чтобы определить, следует ли предпринимать дальнейшие действия совместно с другими потребителями, которые могли получить такие же АФС или промежуточную продукцию, либо с уполномоченным органом, либо со всеми заинтересованными сторонами. Расследование причины претензии или отзыва проводится соответствующей стороной, к сфере деятельности которой относятся претензия или отзыв, и оформляться документально.

589. Если претензия касается первоначального производителя АФС или промежуточной продукции, то записи рассмотрения претензии, которые ведут поставщики или лица, действующие от их имени, дистрибьюторы, предприятия по

переупаковке или перемаркировке, содержат все данные, полученные от первоначального производителя АФС или промежуточной продукции (включая дату и представленную информацию).

Параграф 77. Работа с возвратами

590. Работу с возвратами продукции проводится в соответствии требованиями пункта 562 настоящей части. Поставщики или лица, действующие от их имени, дистрибьюторы, предприятия по переупаковке или перемаркировке ведут документацию по возвращенным АФС и промежуточной продукции.

Параграф 78. Специальное руководство по АФС, производимым путем культивирования клеток или ферментации

591. В настоящем разделе рассматриваются специальные требования к контролю АФС или промежуточной продукции, которые производят посредством культивирования клеток или ферментации с использованием природных или рекомбинантных организмов, недостаточно отраженные в других разделах настоящего Стандарта. Этот раздел настоящего Стандарта не следует рассматривать отдельно от других разделов настоящего Стандарта, поскольку, как правило, требования, приведенные в других разделах настоящего Стандарта, также применимы к такой продукции. Следует отметить, что для "классических" процессов получения низкомолекулярных веществ и для процессов, в которых рекомбинантные и нерекомбинантные организмы используются для производства белков и (или) полипептидов, применяют одни и те же принципы ферментации, хотя степень контроля при этом будет различной. В настоящем разделе указаны эти различия, если они существуют на практике. Как правило, степень контроля биотехнологических процессов, используемых для производства белков полипептидов, выше, чем для классических процессов ферментации.

592. Термин "биотехнологический процесс" относится к использованию клеток или организмов, полученных или модифицированных посредством технологии рекомбинантной ДНК, гибридомной или другой технологии, с целью производства АФС. АФС, полученные с помощью биотехнологических процессов, обычно состоят из таких высокомолекулярных соединений, как белки и полипептиды, специальное руководство в отношении которых приведено в настоящем разделе. По технологии рекомбинантной ДНК также могут быть получены такие определенные АФС с низкой молекулярной массой, как антибиотики, аминокислоты, витамины и углеводы. Уровень контроля этих видов АФС аналогичен контролю, применяемому для классической ферментации.

593. Термин "классическая ферментация" относится к процессам получения АФС, в которых используются природные микроорганизмы (или) микроорганизмы, модифицированные общепринятыми методами (например, посредством облучения или химического мутагенеза). АФС, полученные посредством классической ферментации, обычно являются такими продуктами с низкой молекулярной массой, как антибиотики, аминокислоты, витамины и углеводы.

594. Производство АФС или промежуточной продукции из клеточных культур или методом ферментации включает в себя такие процессы, как культивирование клеток или экстрагирование и очистка материала, полученного от живых организмов. Следует отметить, что эти процессы могут включать такую дополнительную стадию, являющуюся частью производственного процесса, как физико-химическая модификация. Используемое сырье (среды, буферные компоненты) обеспечивает возможность роста контаминирующих микроорганизмов. В зависимости от источника, способа получения и предполагаемого применения АФС или промежуточной продукции может быть необходим контроль бионагрузки, контаминации вирусами и (или) эндотоксинами во время производства и мониторинга процесса на соответствующих стадиях.

595. Для обеспечения качества промежуточной продукции и (или) АФС на всех стадиях производства следует установить надлежащий контроль. Хотя настоящая часть применяется начиная со стадии культивирования клеток или ферментации, предшествующие стадии (например, создание банка клеток) следует осуществлять при надлежащем производственном контроле. Настоящая часть охватывает культивирование клеток или ферментацию начиная с того момента, когда из банка клеток извлекают флакон с культурой клеток для использования в производстве.

596. Для сведения к минимуму риска контаминации следует использовать надлежащее оборудование и проводить контроль производственной среды. Критерии приемлемости для качества производственной среды и частота контроля зависят от стадии и условий технологического процесса (открытые, закрытые или изолированные системы).

597. Внутрипроизводственный контроль необходимо, как правило, распространить на следующее:

1) поддержание рабочего банка клеток (при наличии);

2) правильный посев и рост культуры;

3) контроль критических рабочих параметров во время культивирования клеток или ферментации;

4) контроль процесса роста клеток, их жизнеспособности (для большинства процессов культивирования клеток) и продуктивности (при необходимости);

5) процедуры сбора и очистки, при которых происходит удаление клеток, клеточных остатков и компонентов сред с одновременной защитой промежуточной

продукции или АФС от контаминации (особенно контаминации микробиологической природы) и ухудшения качества;

6) контроль бионагрузки и уровней эндотоксинов на соответствующих стадиях технологического процесса (при необходимости);

7) вопросы вирусной безопасности в соответствии с законодательством.

598. При необходимости, то следует доказать, что компоненты сред, белки клеток-хозяев, другие связанные с процессом и сопутствующие продукции примеси и контаминанты удалены.

Параграф 79. Поддержание банка клеток и ведение записей

599. Доступ к банкам клеток разрешен только лицам, имеющим на это полномочия.

600. Банки клеток хранятся в условиях, специально предназначенных для обеспечения поддержания жизнеспособности клеток и предотвращения контаминации.

601. Следует вести и сохранять записи использования и условий хранения флаконов из банков клеток.

602. При необходимости банки клеток следует периодически проверять с целью определения их пригодности для использования.

603. Более подробная информация, касающаяся поддержания банков клеток установлена соответствующими положениями законодательства.

Параграф 80. Культивирование клеток или ферментация

604. Если клеточные субстраты, среды, буферы и газы добавляют в асептических условиях, то по возможности следует использовать закрытые или изолированные системы. Если посев в первоначальной емкости или последующие переносы либо добавления сред, буферов выполняются в открытых емкостях, то следует осуществлять контроль и соответствующие процедуры для сведения к минимуму риска контаминации.

605. Если микробная контаминация повлияет на качество АФС, то операции с использованием открытых емкостей следует проводить в боксе, обеспечивающем биологическую безопасность, или в производственной среде, контролируемой таким же образом.

606. При работе с культурами клеток персонал одет в специальную одежду и соблюдает специальные меры предосторожности.

607. Для обеспечения постоянства установленного процесса следует контролировать критические рабочие параметры (например, температуру, pH, скорость перемешивания, добавление газов, давление). Также следует контролировать рост, жизнеспособность (для большинства процессов культивирования клеток) и при необходимости продуктивность клеток. Критические параметры будут отличаться в

зависимости от процессов и для классической ферментации не потребуются контроль определенных параметров (например, жизнеспособности клеток).

608. Оборудование, используемое для культивирования клеток, после использования очищено и стерилизовано. При необходимости оборудование для проведения ферментации также очищено, дезинфицировано или стерилизовано.

609. Питательные среды перед их использованием следует стерилизовать, если это целесообразно для предотвращения неблагоприятного влияния на качество АФС.

610. Для выявления контаминации и определения действий, которые осуществляются, в наличии соответствующие процедуры, к которым относятся процедуры определения влияния контаминации на продукцию и процедуры деконтаминации оборудования и возвращения его к состоянию, позволяющему использовать это оборудование для производства последующих серий. Посторонние организмы, обнаруженные в ходе процессов ферментации, следует при необходимости идентифицировать и оценить их влияние на качество продукции. Результаты таких оценок следует принимать во внимание при решении вопроса о возможности использования полученного материала.

611. Следует сохранять записи случаев выявления контаминации.

612. После очистки универсального (предназначенного для производства многих видов продукции) оборудования между циклами по производству разной продукции потребуются проведение дополнительных испытаний с целью сведения к минимуму риска перекрестной контаминации.

Параграф 81. Сбор, выделение и очистка

613. Стадии сбора как для удаления клеток или клеточных компонентов, так и для сбора клеточных компонентов после разрушения следует осуществлять с помощью оборудования и в зонах, предназначенных для сведения к минимуму риска контаминации.

614. Процедуры сбора и очистки, позволяющие удалять или инактивировать микроорганизм-продуцент, клеточные остатки и компоненты сред (при сведении к минимуму разрушения, контаминации и снижения качества), обеспечивают получение промежуточной продукции или АФС постоянного качества.

615. Все оборудование после использования очищено и подвергнуто санитарной обработке в установленном порядке. Производство нескольких последовательных серий промежуточной продукции и АФС без очистки оборудования допускается только в том случае, если это не оказывает влияния на их качество.

616. При использовании открытых систем очистка проводятся в контролируемых условиях производственной среды, обеспечивающих сохранение качества продукции.

617. Если оборудование используется для производства различных видов продукции, могут применяться такие дополнительные виды контроля, как

использование специальных хроматографических смол или проведение дополнительных испытаний.

Параграф 82. Стадии удаления или инактивации вирусов

618. Для получения более конкретной информации следует воспользоваться соответствующими нормативными правовыми актами.

619. Стадии удаления и инактивации вирусов являются критическими стадиями обработки для некоторых процессов, и их следует осуществлять в пределах параметров , прошедших валидацию.

620. Следует принимать надлежащие меры предосторожности для предотвращения потенциальной контаминации вирусами продукции, прошедшей стадии удаления или инактивации вирусов, от продукции, которая эти стадии не прошла. Поэтому обработку в открытых системах следует осуществлять в зонах, отделенных от других этапов технологического процесса и имеющих отдельные системы обработки воздуха.

621. Одно и то же оборудование, как правило, не используется на различных стадиях очистки. Однако если используются одно и то же оборудование, его перед повторным использованием следует надлежащим образом очистить и подвергнуть санитарной обработке. Следует предпринимать надлежащие меры предосторожности для предотвращения возможного переноса вирусов с предыдущих стадий (например, через оборудование или производственную среду).

Параграф 83. АФС, предназначенные для клинических исследований (испытаний)

622. Не все виды контроля, описанные в настоящей части, применимы при производстве оригинальных АФС, предназначенных для проведения исследований во время их разработки. В настоящем разделе приведены специальные требования к этим АФС.

623. Контроль, осуществляемый при производстве АФС, предназначенных для клинических исследований, соответствует фазе разработки лекарственного препарата, в состав которого входит АФС. Процесс и методики исследований гибкие для обеспечения возможности внесения изменений по мере накопления знаний о процессе продвижения исследований лекарственного препарата от доклинических исследований к клиническим исследованиям. Когда разработка лекарственного препарата достигает стадии, на которой АФС получают для применения в лекарственном препарате, предназначенном для клинических исследований, производители гарантируют, что АФС произведены с помощью надлежащих технических средств использованием соответствующих процедур производства и контроля, необходимых для обеспечения качества АФС.

Параграф 84. Качество

624. При производстве АФС, предназначенных для клинических исследований, применяют соответствующие требования настоящего Стандарта и надлежащую процедуру одобрения каждой серии.

625. Организовывают независимый от производства отдел (отделы) качества для одобрения или отклонения каждой серии АФС, предназначенной для клинических исследований.

626. Некоторые функции по проведению испытаний, выполняемых обычно отделом (отделами) качества, можно осуществлять в других подразделениях.

627. Мероприятия в отношении качества включают систему испытаний исходного сырья, упаковочных материалов, промежуточной продукции и АФС.

628. Следует анализировать проблемы, связанные с производством и качеством.

629. Текст маркировки АФС, предназначенных для клинических исследований, следует надлежащим образом контролировать: в нем указано, что вещество предназначено для исследовательских целей.

Параграф 85. Помещения и оборудование

630. Во время всех фаз клинического исследования, включая использование опытных участков или лабораторий для производства серий АФС, предназначенных для клинических исследований, предусмотрены процедуры, гарантирующие, что оборудование прокалибровано, очищено и соответствует своему назначению.

631. Порядок эксплуатации оборудования гарантирует проведение работ с исходным сырьем таким образом, чтобы свести к минимуму риск контаминации и перекрестной контаминации.

Параграф 86. Контроль исходного сырья

632. Исходное сырье, используемое при производстве АФС, предназначенных для клинических исследований, следует оценивать посредством проведения испытаний или получать вместе с результатами анализа, проведенного поставщиком, и проводить испытание на подлинность. Если вещество считается опасным, то достаточно анализа, проведенного поставщиком.

633. В некоторых случаях пригодность исходного сырья можно определять перед использованием на основании его пригодности при проведении реакции небольшого масштаба (то есть испытания функциональной пригодности), что предпочтительнее, чем только одни аналитические испытания.

Параграф 87. Производство

634. Процесс производства АФС, предназначенных для клинических исследований, следует фиксировать в лабораторных журналах, в записях на серию или с помощью

других подходящих средств. Эти документы включают информацию об использовании производственного сырья, оборудовании, технологическом процессе, а также научные наблюдения.

635. Ожидаемые выходы продукции могут различаться значительно и быть менее определенными, чем ожидаемые выходы продукции в процессах, выполняемых в промышленном масштабе. Расследование причин отклонений от объема ожидаемого выхода не требуется.

Параграф 88. Валидация

636. Если произведена одна серия АФС или изменения процесса во время разработки АФС делают воспроизводство серий затруднительным или неточным, валидация процесса производства АФС, предназначенной для клинических исследований, обычно нецелесообразна. На этой стадии разработки качество АФС обеспечивается сочетанием контроля, калибровки и при необходимости квалификации оборудования.

637. Если серии производят для коммерческого использования, даже при условии, что такие серии производят в опытном или опытно-промышленном масштабе, валидацию процесса следует проводить в соответствии с разделом 12 настоящей части.

Параграф 89. Изменения

638. Изменения в технологическом процессе, спецификациях или методиках испытаний следует вносить во время разработки по мере приобретения новых знаний и роста масштаба производства. Каждое изменение следует надлежащим образом регистрировать.

Параграф 90. Лабораторный контроль

639. Несмотря на то что аналитические методики, используемые для оценки серии АФС, предназначенной для клинических исследований, могут еще не пройти валидацию, они научно обоснованы.

640. Организована система хранения архивных образцов всех серий. Эта система обеспечивает сохранность достаточного количества каждого архивного образца в течение определенного периода после одобрения, завершения или отзыва заявки на регистрацию.

641. Определение даты истечения срока годности и проведения повторных испытаний, как указано в пункте 505 настоящей части, применимо по отношению к существующим АФС, предназначенным для клинических исследований. Для новых АФС, находящихся на ранних стадиях клинических исследований, требования, определенные в указанном подразделе, обычно не применяются.

Параграф 91. Документация

642. Система документации гарантирует, что информация, полученная в ходе разработки и производства АФС, предназначенных для клинических исследований, будет оформлена должным образом и доступна для использования.

643. Разработка и применение аналитических методик, используемых для подтверждения выпуска серии АФС, предназначенной для клинических исследований, оформлены документально.

644. Разработана и внедрена система хранения записей по производству и контролю и соответствующей документации. Эта система обеспечивает хранение записей и документов течение установленного периода времени после одобрения, завершения или отзыва заявки на регистрацию.

Параграф 92. Термины и определения

645. Для целей настоящей части используются основные понятия, которые означают следующее:

"активная фармацевтическая субстанция" (АФС, active pharmaceutical ingredient, API) - вещество или смесь веществ, используемые в производстве лекарственного препарата, которые в процессе производства становятся его активным ингредиентом (действующим веществом). Такие вещества обладают фармакологическим или другим непосредственным действием, предназначены для лечения, диагностики или профилактики заболеваний, ухода, обработки и облегчения симптомов, оказывают влияние на структуры или физиологические функции организма;

1) "бионагрузка" (bio burden) - уровень и вид микроорганизмов (например, неприемлемые или допустимые микроорганизмы), которые могут присутствовать в исходном сырье, исходном сырье для производства активной фармацевтической субстанции, промежуточной продукции или в активной фармацевтической субстанции. Бионагрузку не следует считать контаминацией, если ее уровни не превышают установленные предельные значения или не обнаружены микроорганизмы, определяемые как недопустимые;

2) "валидация" (validation) - документально оформленные действия, дающие высокую степень уверенности в том, что конкретный процесс, методика или система будут постоянно приводить к результатам, соответствующим заранее установленным критериям приемлемости;

3) "вспомогательные материалы" (process aids) - материалы, за исключением растворителей, являющиеся вспомогательными при производстве промежуточной продукции или активной фармацевтической субстанции и сами по себе не участвующие в химической или биологической реакции (например, фильтрующие материалы, активированный уголь и т. п.);

4) "выход ожидаемый" (yield, expected) - количество материала или процент от теоретического выхода, ожидаемые на любой соответствующей стадии технологического процесса, основанные на данных, предварительно полученных при производстве этого материала в лабораторных, опытных или промышленных условиях;

5) "выход теоретический" (yield, theoretical) - количество материала, которое определено на основании количества используемого материала могло бы быть произведено на любой соответствующей стадии технологического процесса при условии отсутствия каких-либо потерь или отклонений в условиях реального технологического процесса;

6) "дата истечения срока годности" (expiry date or expiration date) - дата, указанная на упаковке (этикетках) активной фармацевтической субстанции и обозначающая период времени, в течение которого при хранении в установленных условиях характеристики активной фармацевтической субстанции остаются в пределах спецификаций и по истечении которого активную фармацевтическую субстанцию нельзя использовать;

7) "дата повторного испытания" (retest date) - дата проведения повторного контроля материала для подтверждения его пригодности для дальнейшего использования;

"исходное сырье" (raw material) - общее понятие, используемое для обозначения исходных материалов, реактивов и растворителей, предназначенных для производства промежуточной продукции или активной фармацевтической субстанции;

8) "исходное сырье для производства активной фармацевтической субстанции" (API starting material) - сырье, промежуточная продукция или другие активной фармацевтической субстанции, которые используются для производства активной фармацевтической субстанции и входят в структуру активной фармацевтической субстанции в качестве важного структурного фрагмента. Исходное сырье для производства активной фармацевтической субстанции закупается у одного или нескольких поставщиков, либо производиться самостоятельно. Исходное сырье для производства активной фармацевтической субстанции, как правило, имеет установленные химические свойства и структуру;

9) "калибровка" (calibration) - демонстрация того, что конкретный прибор или устройство дает результаты в установленных пределах по сравнению с результатами, получаемыми при использовании стандартного образца, или с результатами сопоставимого со стандартом образца во всем соответствующем диапазоне измерений;

"карантин" (quarantine) - статус веществ и материалов, изолированных физически или другими эффективными способами, до принятия решения об их последующем одобрении или отклонении;

10) "квалификация" (qualification) - действия, удостоверяющие и подтверждающие документально тот факт, что оборудование или вспомогательные системы смонтированы должным образом, правильно функционируют и действительно

приводят к ожидаемым результатам. Квалификация является частью валидации, но отдельные этапы квалификации сами по себе не являются элементами валидации процесса;

"компьютеризированная система" (computerized system) - процесс или операция, объединенные в одно целое с компьютерной системой;

11) "компьютерная система" (computer system) - группа компонентов аппаратного обеспечения и соответствующего программного обеспечения, спроектированная и смонтированная таким образом, чтобы выполнять определенную функцию или набор функций;

12) "контаминация" (contamination) - нежелательное внесение примесей химической или микробиологической природы или инородных веществ в исходное сырье, промежуточную продукцию или активную фармацевтическую субстанцию во время технологического процесса, отбора проб, упаковки или переупаковки, хранения или транспортирования;

13) "контроль в процессе производства" (внутрипроизводственный контроль, межоперационный контроль) (in-process control or process control)) - проверки, осуществляемые в ходе технологического процесса целью надзора (мониторинга) и при необходимости регулирования процесса и (или) для подтверждения того, что промежуточная продукция или активная фармацевтическая субстанция соответствуют спецификациям;

14) "контроль качества" (quality control, QC) - проверка или испытание на соответствие спецификациям;

15) "критерии приемлемости" (допустимые нормы) (acceptance criteria) - числовые пределы, интервалы или другие подходящие критерии приемлемости результатов испытаний;

16) "критический" (critical) - термин, относящийся к производственной стадии, условию технологического процесса, требованию испытаний или любому другому существенному параметру или предмету, которые следует поддерживать в рамках предварительно установленных критериев для обеспечения соответствия активной фармацевтической субстанции своей спецификации;

17) "лекарственный препарат" (drug (medicinal) product) - лекарственное средство в виде лекарственной формы;

18) "материал" (material) - общее понятие, обозначающее сырье (исходное сырье, реактивы, растворители), вспомогательные материалы, промежуточную продукцию, активную фармацевтическую субстанцию и материалы для упаковки и маркировки;

19) "маточная жидкость" (mother liquor) - остаточная жидкость после процессов кристаллизации или выделения. Маточная жидкость содержать непрореагировавшие

вещества, промежуточную продукцию, некоторые количества активной фармацевтической субстанции и (или) примесей. Она используются для дальнейшей обработки;

20) "номер серии, номер партии" (batch number or lot number) - уникальная комбинация цифр, букв и (или) символов, которые идентифицируют серию (партию) и на основании которых можно определить историю ее производства и реализации;

21) "обеспечение качества" (quality assurance, QA) - совокупность всех организационных мероприятий, направленных на обеспечение того, чтобы все активные фармацевтические субстанции имели качество, необходимое для их предполагаемого применения, а все системы качества поддерживались в рабочем состоянии;

22) "отдел (отделы) качества" (quality unit(s)) - подразделение, независимое от производства и выполняющее обязанности как по обеспечению качества, так и по контролю качества. Это могут быть либо отдельные службы обеспечения качества и контроля качества, либо лицо или группа лиц в зависимости от масштаба и структуры организации;

23) "отклонение" (deviation) - отступление от утвержденной инструкции или утвержденного документа;

24) "перекрестная контаминация" (cross-contamination) - загрязнение материала или продукции другим материалом или продукцией;

25) "переработка" (reworking) - проведение одной или нескольких стадий, отличающихся от установленного производственного процесса, целью обработки такой промежуточной продукции или активной фармацевтической субстанции, которая не соответствует стандартам или спецификациям, для получения промежуточной продукции или активной фармацевтической субстанции приемлемого качества (например, перекристаллизация с помощью другого растворителя);

26) "повторная обработка" (reprocessing) - возвращение в процесс промежуточной продукции или активной фармацевтической субстанции, включая продукцию, не соответствующую стандартам или спецификациям, и повторное проведение стадии кристаллизации или других соответствующих химических или физических стадий обработки (например, дистилляции, фильтрации, хроматографирования, измельчения), являющихся частью утвержденного производственного процесса. Продолжение осуществления стадии технологического процесса после того, как контроль в процессе производства показал, что стадия не завершена, считается частью обычного процесса, а не повторной обработкой;

27) "подписано (подпись)" (signed (signature)) - подпись лица, которое выполняло определенное действие или осуществляло проверку. Подпись в виде инициалов, полного рукописного варианта имени и фамилии, рукописной подписи, личной печати или аутентичной и защищенной электронной подписи;

28) "примесь" (impurity) - любой компонент, присутствующий в промежуточной продукции или активной фармацевтической субстанции, наличие которого нежелательно;

"производитель, работающий по контракту" (contract manufacturer) - производитель, выполняющий определенный вид производственной деятельности по поручению первоначального производителя;

29) "производство" (manufacture) - операции и виды контроля, связанные с приемкой материалов, технологическим процессом, упаковкой, переупаковкой, маркировкой, перемаркировкой, выпуском, хранением и отгрузкой активной фармацевтической субстанции;

30) "промежуточная продукция" (intermediate) - материал, который получают в ходе стадий технологического процесса производства активной фармацевтической субстанции и который претерпевает дальнейшие молекулярные превращения или подвергается очистке, прежде чем станет активной фармацевтической субстанции. Промежуточная продукция в ходе технологического процесса подвергаются или не подвергаются выделению;

31) "протокол валидации" (validation protocol) - документально оформленный план, указывающий, как следует проводить валидацию, и определяющий критерии приемлемости. Например, в протоколе валидации производственного процесса указывают технологическое оборудование, критические параметры процесса и его рабочие режимы, характеристики продукции, отбор проб, данные испытаний, которые собирают, количество валидационных циклов и приемлемые результаты испытаний;

32) "профиль примесей" (impurity profile) - описание идентифицированных и неидентифицированных примесей, присутствующих в активной фармацевтической субстанции;

33) "процедура" (procedure) - документально оформленное описание операций, подлежащих выполнению, мер предосторожности и мероприятий, прямо или косвенно относящихся к производству промежуточной продукции или активной фармацевтической субстанции;

34) "растворитель" (solvent) - неорганическая или органическая жидкость, используемая в качестве среды для приготовления растворов или суспензий при производстве промежуточной продукции или активной фармацевтической субстанции;

35) "серия (партия)" (batch (lot)) - конкретное количество материала, полученного в результате технологического процесса или серии процессов таким образом, что можно рассчитывать на его однородность установленных пределах. В случае непрерывного производства серия соответствуют определенной части продукции. Размер серии в этом случае определяются либо фиксированным количеством, либо количеством, произведенным за определенный промежуток времени;

36) "спецификация" (specification) - перечень испытаний, ссылок на аналитические методики и критериев приемлемости, представляющих собой числовые границы, интервалы или другие критерии для соответствующих испытаний. Спецификация устанавливает набор критериев, которым соответствует материал, чтобы считаться приемлемым для его предполагаемого применения. Соответствие спецификации означает, что материал, прошедший испытания согласно перечисленным аналитическим методикам, соответствует приведенным критериям приемлемости;

37) "стандартный образец, вторичный" (reference standard, secondary) - субстанция установленных качества и чистоты, что доказано посредством сравнения с первичным стандартным образцом, используемая в качестве стандартного образца для текущих лабораторных анализов;

38) "стандартный образец, первичный" (reference standard, primary) - субстанция, являющаяся подлинным веществом, что было доказано с помощью расширенных аналитических испытаний, и обладающая высокой степенью чистоты. Этот стандарт получают из официально признанного источника или посредством независимого синтеза, или получен из используемого в производстве вещества с высокой степенью чистоты, или приготовлен посредством последующей очистки вещества, используемого в производстве;

39) "технологический процесс" (production) - все операции по производству активной фармацевтической субстанции, включая приемку материалов, обработку и упаковку активной фармацевтической субстанции;

40) "упаковочный материал" (packaging material) - любой материал, предназначенный для защиты промежуточной продукции или активной фармацевтической субстанции при хранении и транспортировании.

Часть III. Документы, связанные со Стандартом надлежащей производственной практики

Глава 11. Пояснения по составлению досье производственной площадки

Параграф 1. Введение

646. Досье производственной площадки - документ, который составляется производителем лекарственных средств. Он содержит специальную информацию о политике в области качества и деятельности производственной площадки, технологическом процессе (или) контроле качества при проведении на данной площадке операций по производству лекарственных средств, а также о каких-либо тесно взаимосвязанных работах в примыкающих и соседних зданиях. Если на данной площадке осуществляется только часть операций по производству, то в досье производственной площадки описывают только эти операции, например, анализ, упаковка и т. д.

647. При подаче досье производственной площадки в уполномоченный орган в нем представляется четкая информация о деятельности производителя в соответствии с требованиями настоящего Стандарта, которая является полезной при общем надзоре, а также для эффективного планирования и проведения инспектирования на соответствие требованиям настоящего Стандарта.

648. Досье производственной площадки содержат достаточную информацию, однако, насколько это возможно, его объем не превышает 25 - 30 страниц, не включая приложения. Простые планы, рисунки и схемы считаются более предпочтительными, чем описательное изложение. Досье производственной площадки (в том числе приложения) удобочитаемым при печати на бумаге формата А4.

649. Досье производственной площадки составляет часть документации, которая относится к системе управления качеством, его следует поддерживать в актуальном состоянии с целью отражения текущей деятельности. В досье производственной площадки указывают номер версии и дату введения в действие, а также дату следующего пересмотра. Каждое приложение имеет отдельную дату введения в действие, что позволит осуществлять его независимый пересмотр.

Параграф 2. Цель

650. Цель настоящего документа - дать рекомендации производителям лекарственных препаратов по созданию досье производственной площадки, которое полезно для уполномоченного органа при планировании и проведении инспектирования производственной площадки на соответствие требованиям настоящего Стандарта.

Параграф 3. Область применения

651. Положения настоящей главы применимы при подготовке и формировании содержания досье производственной площадки. Производители принимают во внимание региональные (национальные) нормативные правовые требования для определения того, является ли подготовка досье производственной площадки обязательным требованием для производителей лекарственных средств.

Положения настоящей главы распространяются на все виды производственной деятельности, такие как собственно производство, упаковка и маркировка, проведение испытаний, переупаковка или перемаркировка всех видов лекарственных препаратов. Основные принципы настоящего Стандарта могут использоваться при подготовке досье производственной площадки или соответствующего документа производителями лекарственных препаратов из донорской крови или тканей, а также производителями АФС.

Параграф 4. Содержание досье производственной площадки

652. Досье производственной площадки содержат следующую информацию:

1) Общая информация о производителе.

Контактная информация:

2) наименование и адрес юридического лица;

3) наименование(я)ифактический(ие)адрес(а)

производственной(ых) площадки(ок), зданий и производственных участков, расположенных на этой(их) площадке(ах);

4) номер телефона персонала, работающего круглосуточно, с которым связываются в случае дефекта и (или) отзыва продукции;

5) идентификационный номер производственной площадки, например, координаты GPS или другой системы определения географического месторасположения (при наличии).

653. Информация о требующей специального разрешения (лицензии) производственной деятельности:

1) копия действующего специального разрешения (лицензии) на производство лекарственных средств, выданного уполномоченным органом (в качестве приложения 1);

2) краткое описание деятельности по производству, импорту, экспорту, оптовой торговле и пр., лицензированной соответствующими уполномоченными органами, включая зарубежные уполномоченные органы, с указанием лицензированных лекарственных форм (видов деятельности), если это не охватывается разрешением (лицензией) на производство;

3) виды продукции, производимой на площадке в настоящее время (перечень приводится в качестве приложения 2), если это не указано в приложении 1;

4) перечень инспекций площадки на соответствие требованиям надлежащей производственной практики за последние 5 лет, с указанием дат и названий (государств) уполномоченных органов, проводивших инспектирование, а также копия действующего сертификата соответствия требованиям надлежащей производственной практики (при наличии) (в качестве приложения 3).

654. Какая-либо другая производственная деятельность, осуществляемая на предприятии:

описание производственной деятельности на предприятии (производственной площадке), не связанной с фармацевтической деятельностью, если таковая проводится.

Параграф 5. Система управления качеством производителя.

655. Краткое описание системы управления качеством предприятия и ссылки на применяемые стандарты;

1) отвечают по поддержанию системы качества, включая высшее руководство;

2) информация о деятельности, в отношении которой предприятие аккредитовано и сертифицировано, включая даты и содержание документов по аккредитации (сертификации), наименования органов по аккредитации (сертификации).

656. Процедуры выдачи разрешения на выпуск готовой продукции:

1) детальное описание квалификационных требований (образование опыт работы) к уполномоченному(ым) лицу(ам), удостоверяющему соответствие серии установленным требованиям для выдачи разрешения на выпуск;

2) общее описание процедуры подтверждения соответствия серии установленным требованиям и выдачи разрешения на выпуск;

3) роль уполномоченного лица в выдаче разрешения на выпуск готовой продукции (в том числе снятие с карантина), а также в подтверждении соответствия требованиям регистрационного досье;

4) соглашения между уполномоченными лицами, если взаимодействуют несколько уполномоченных лиц;

5) указание на то, что в стратегии контроля используются процессно-аналитическая технология (PAT) и (или) выпуск в реальном времени, или выпуск по параметрам (если они используются).

657. Управление поставщиками и подрядчиками:

1) краткое резюме, содержащее информацию о цепях поставок, а также о программах внешнего аудита;

2) краткое описание системы квалификации подрядчиков, производителей активных фармацевтических субстанций и других поставщиков критических для качества материалов;

3) информация о мероприятиях по обеспечению соответствия продукции требованиям руководств в отношении губчатой энцефалопатии;

4) информация о мерах, предпринимаемых при подозрении или выявлении контрафактной, фальсифицированной, в том числе нерасфасованной продукции (например, неупакованных таблеток), активных фармацевтических субстанций или вспомогательных веществ;

5) информация об использовании внешней научной, аналитической или другой технической помощи, касающейся производства и анализа;

6) перечень контрактных производителей и лабораторий, включая адреса и контактную информацию, а также схемы цепей поставок для контрактной деятельности по производству и контролю качества, например, стерилизация первичного упаковочного материала для процессов в асептических условиях, испытания исходного сырья и т. д. (в качестве приложения 4);

7) краткий обзор распределения ответственности между заказчиком

исполнителем в отношении требований регистрационного досье (если не указано в подпункте 656 настоящего пункта).

658. Управление рисками для качества:

1) краткое описание используемой производителем методологии управления рисками для качества;

2) сфера действия и направленность управления рисками для качества, включая краткое описание любой деятельности, осуществляемой на корпоративном уровне, а также локальной деятельности. Упомянуто любое применение системы управления рисками для качества для оценки непрерывности поставок.

659. Обзоры качества продукции:

краткое описание примененной методологии.

Параграф 6. Персонал.

660. Схема организационной структуры с указанием должностей (позиций) в управлении качеством, производстве и контроле качества, включая высшее руководство и уполномоченное(ые) лицо(а), (в качестве приложения 5);

количество персонала, занятого в управлении качеством, производстве, контроле качества, хранении и реализации.

Параграф 7. Помещения и оборудование.

661. Краткое описание предприятия, размер производственной площадки и перечень зданий (сооружений). Если производство осуществляется для различных рынков в различных зданиях (сооружениях) производственной площадки, следует привести перечень этих зданий (сооружений) с указанием рынков, для которых предназначена производимая продукция (если это не указано в пункте 646);

1) простой план или описание производственных площадок (участков) с указанием масштаба (архитектурные и инженерные чертежи не нужны);

2) планы и схемы производственных зон (в качестве приложения 6);

3) указанием класса чистоты помещений и перепадов давления между прилегающими зонами, а также технологических операций (например, смешивание, наполнение, хранение, упаковка и т. д.), проводимых в помещениях;

4) планы складских помещений и зон хранения с обозначением специальных зон для хранения и обработки особо токсичных, опасных и сенсибилизирующих веществ (при наличии);

5) краткое описание не отмеченных в планах специальных условий хранения (при необходимости).

662. Краткое описание систем нагрева, вентиляции и кондиционирования воздуха (Heating, Ventilation, & Air Conditioning - HVAC):

принципы определения подачи воздуха, температуры, влажности, перепада давления и кратности обмена воздуха, уровень рециркуляции воздуха (в процентах).

663. Краткое описание систем водоподготовки: указание качества производимой воды; схематические чертежи систем (в качестве Приложения 7).

664. Краткое описание других систем обеспечения (системы подачи пара, сжатого воздуха, азота и т. п.).

Параграф 8. Оборудование.

665. Перечень основного технологического и контрольного лабораторного оборудования с обозначением критических единиц (в качестве Приложения 8).

666. Очистка и дезинфекция:

краткое описание методов очистки и дезинфекции контактирующих с продукцией поверхностей (например, ручная очистка, автоматическая система "очистка на месте" и т. п.).

667. Описание компьютеризированных систем, критических с точки зрения требований настоящего Стандарта:

следует привести описание компьютеризированных систем, критических с точки зрения требований настоящего Стандарта, за исключением оборудования со специальными программируемыми логическими контроллерами.

Параграф 9. Документация.

668. Описание системы документации (например, электронная, ручная). Если документы и записи хранят или архивируют за пределами производственной площадки (включая данные по мониторингу безопасности лекарственных препаратов (при наличии)):

1) перечень видов документов (записей);

2) название и адрес иной площадки, где хранят документацию;

3) приблизительное время, необходимое для получения документов из архива, находящегося за пределами площадки.

Параграф 10. Технологический процесс.

669. Виды продукции.

(Возможна ссылка на приложение 1 или 2)

1) Виды производимой продукции, включая:

перечень лекарственных форм как лекарственных препаратов для медицинского применения, производимых на площадке;

перечень лекарственных форм лекарственных препаратов, производимых на площадке для любых клинических исследований (следует представить информацию о производственных зонах и персонале, если они отличны от тех, что используются при серийном производстве);

2) Токсичные или опасные вещества (например, вещества с высокой фармакологической активностью и (или) сенсибилизирующими свойствами);

3) Виды продукции, производимой в специально предназначенных помещениях или на основе принципа кампаний (циклов производства) (при наличии);

4) Информация об использовании процессно-аналитической технологии (Process Analytical Technology - PAT) (при наличии):

общее описание соответствующей технологии и связанных с ней компьютеризированных систем.

670. Валидация процессов.

краткое описание общей политики в отношении валидации

процессов;

описание политики в отношении повторной обработки и переработки.

671. Управление материалами и складское хранение:

информация о мероприятиях по обращению с исходным сырьем, упаковочными материалами, нерасфасованной и готовой продукцией, включая отбор проб, карантин, выдачу разрешения на выпуск и хранение;

информация о мероприятиях по обращению с отклоненными материалами и продукцией.

Параграф 11. Контроль качества.

672. Следует привести описание деятельности по контролю качества, осуществляемой на производственной площадке в отношении физических, химических , микробиологических и биологических испытаний.

Дистрибьюция, претензии, дефекты продукции и отзывы.

Дистрибьюция (в части ответственности производителя): типы организаций (держатели лицензий на дистрибьюцию, держатели лицензий на производство и т. д.), которым поставляется продукция производственной площадки, и их размещение;

описание системы, применяемой для подтверждения того, что каждый потребитель (получатель) имеет юридическое право получать от производителя лекарственные средства;

краткое описание системы обеспечения соответствующих условий во время перевозок (например, мониторинг (контроль) температуры);

описание организации дистрибьюции и методов, которыми обеспечивается прослеживаемость продукции;

описание мер по предупреждению попадания продукции производителя в незаконную цепь поставки.

673. Претензии, дефекты продукции и отзывы:

краткое описание системы работы с претензиями, дефектами продукции и по отзывам.

674. Самоинспекция:

краткое описание системы самоинспекций с особым вниманием к критериям выбора планово инспектируемых зон, практические мероприятия и дальнейшие действия.

Перечень необходимых приложений к досье производственной площадки

Приложение 1. Копия действующей лицензии на производство.

Приложение 2. Перечень производимых лекарственных форм, в том числе международные непатентованные наименование или общепринятые названия (если существуют) используемых АФС.

Приложение 3. Копия действующего сертификата соответствия требованиям настоящего Стандарта.

Приложение 4. Перечень контрактных производителей и лабораторий, включая адреса и контактную информацию, а также схемы цепей осуществления этой контрактной деятельности.

Приложение 5. Организационные схемы.

Приложение 6. Планы производственных зон с указанием потоков исходного сырья и персонала, общая схема производственных процессов для каждого вида продукции (лекарственных форм).

Приложение 7. Схематические чертежи систем водоподготовки. Приложение 8. Перечень основного технологического и

лабораторного оборудования.

Глава 12. Управление рисками для качества

Параграф 1. Предисловие

675. Управление рисками для качества применяется не только в производстве, но и по отношению к фармацевтической разработке, а также при составлении части регистрационного досье, касающейся качества. Этот документ могут применять уполномоченные органы при фармацевтической оценке части регистрационного досье, связанной с качеством, а также при проведении инспектирования на соответствие требованиям настоящего Стандарта и при расследованиях, связанных с предполагаемым дефектом.

Для обеспечения взаимосвязи с другими разделами данного документа данная глава включена в настоящую часть Стандарта. Что согласуется с положениями главы 11 части настоящего Стандарта, которые содержат принципы управления рисками для качества.

Настоящая глава носит рекомендательный характер, в нем приводятся примеры процессов и применения управления рисками для качества.

Параграф 2. Введение

676. Принципы управления рисками эффективно применяются во многих областях экономической деятельности и управления, включая финансы, страхование, безопасность на производстве, здравоохранение, мониторинг безопасности лекарственных препаратов, а также применяются уполномоченными органами, осуществляющими надзорную деятельность в этих областях. Хотя на сегодняшний день известны примеры применения управления рисками для качества в фармацевтической промышленности, они ограничены и не используют все возможности управления рисками. Кроме того, в фармацевтической промышленности признана важность систем качества и становится очевидным, что управление рисками для качества является важным компонентом эффективной системы качества.

677. Общепризнано, что риск определяется как комбинация вероятности причинения вреда и тяжести такого вреда. Однако сложно достичь однозначного понимания процесса управления рисками всеми заинтересованными сторонами, поскольку каждая из сторон понимает возможный вред по-разному, вероятность возникновения вреда и характеристики его тяжести для каждого участника будут разными. В случае фармацевтической продукции, хотя и существуют различные заинтересованные стороны (в том числе пациенты, медицинские работники, правительственные органы и промышленность), первостепенное значение применения управления рисками для качества имеет защита пациента.

678. При производстве и применении лекарственного препарата, включая его компоненты, в определенной степени обязательно присутствуют риски. Риски для качества являются только одной составляющей общего риска. Важно понимать, что качество продукции следует поддерживать в течение жизненного цикла продукции таким образом, чтобы характеристики, имеющие значение для качества лекарственного препарата, оставались такими же, как у лекарственных препаратов, использовавшихся при клинических исследованиях. Эффективный подход управлению рисками для качества в дальнейшем гарантирует пациенту высокое качество лекарственного препарата с помощью установления в ходе разработки и производства предупреждающих методов идентификации и контроля возможных проблем, связанных с качеством. Кроме того, применение управления рисками для качества усовершенствуют процедуру принятия решений в случае возникновения проблем с качеством. Эффективное управление рисками для качества способствуют принятию лучших и более обоснованных решений, которые позволяют предприятию гарантировать уполномоченным органам эффективность решения вопросов, связанных с потенциальными рисками, а также благоприятно влиять на масштаб и уровень непосредственного контроля.

679. Цель данной главы - предложить системный подход к управлению рисками для качества. Это основополагающий документ производителя, который независим от других нормативных правовых актов в отношении качества (хотя и связан, с ними) и который дополняет требования, стандарты и руководства относительно качества, имеющиеся в фармацевтической промышленности и надзорной деятельности. Документ содержит специальные указания в отношении принципов и некоторых инструментов управления рисками для качества, что способствует принятию более эффективных и последовательных решений касательно рисков со стороны сотрудников как уполномоченных органов, так и предприятий в отношении качества активных фармацевтических субстанций и лекарственных препаратов в течение жизненного цикла продукции. Документ не устанавливает какие-либо новые требования в дополнение к действующим установленным требованиям.

680. Не всегда целесообразным и необходимым является формальный процесс управления рисками (с применением признанных способов и (или) внутренних процедур, например, стандартных операционных процедур). Считается приемлемым применение неформальных процессов управления рисками (с использованием эмпирических методов и (или) внутренних процедур). Надлежащее применение управления рисками для качества облегчает выполнение должностные обязанностей производителей (однако не отменяет их) в отношении соблюдения установленных требований, а также не заменяет соответствующий обмен информацией между представителями предприятий-производителей и уполномоченными органами.

Параграф 3. Общие положения

681. В настоящей главе представлены принципы и примеры инструментов управления рисками для качества, которые могут быть применены к различным аспектам фармацевтического качества. Эти аспекты включают разработку, производство, оптовую торговлю, а также инспектирование и процессы представления заявок (обзоров) на протяжении жизненного цикла активных фармацевтических субстанций, лекарственных препаратов, биологических и биотехнологических лекарственных препаратов (включая использование исходного сырья, растворителей, вспомогательных веществ, упаковочных и маркировочных материалов для лекарственных препаратов, биологических и биотехнологических лекарственных препаратов).

682. Принципы управления рисками для качества

Существуют два основополагающих принципа управления рисками для качества:

оценка рисков для качества базируются на научных данных и быть непосредственно связанной с защитой пациента;

уровень усилий, формализации и документального оформления процесса управления рисками для качества соответствует уровню рисков.

683. Общий процесс управления рисками для качества

Управление рисками для качества - систематический процесс для общей оценки, контроля, информирования и обзора рисков для качества лекарственного препарата на протяжении его жизненного цикла. Модель управления рисками для качества представлена на рисунке 1 настоящего документа.

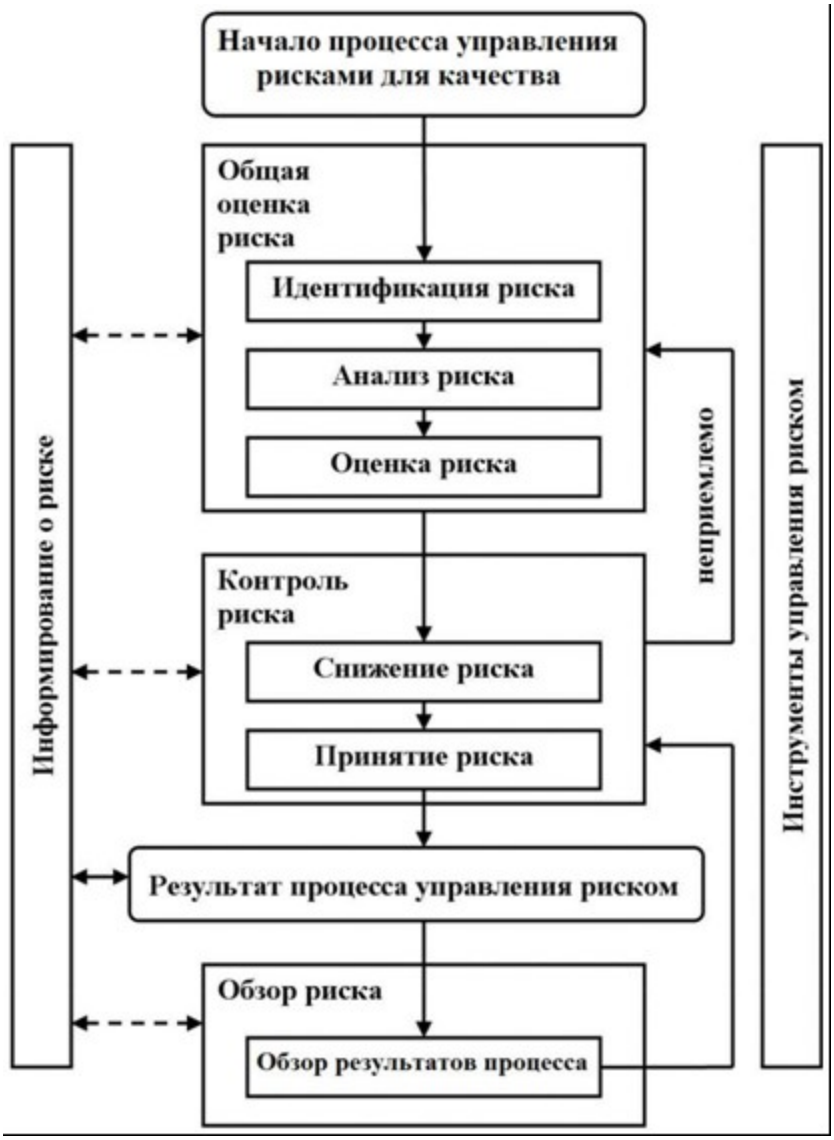


Рис. 1 Общая схема типового процесса управления рисками для качества.

Могут применяться и другие модели. Значение каждого компонента этой структуры может быть разным в разных случаях, но надежный процесс учитывает все компоненты , детализированные до такой степени, которая соответствует отдельному риску для качества.

На приведенной схеме не указаны точки принятия решений, поскольку решения могут быть приняты в любой точке процесса. Эти решения могут возвращать на предыдущий этап для поиска дальнейшей информации, чтобы откорректировать

модели рисков для качества или даже прекратить процесс управления риском для качества из-за информации, являющейся основанием для такого решения. (Примечание : "неприемлемо" на рис. 1 настоящего раздела касается не только требований законодательства, но также необходимости пересмотреть процесс общей оценки рисков .)

Параграф 4. Общий процесс управления рисками для качества

684. Деятельность по управлению рисками для качества, как правило, осуществляется группами, включающими специалистов разных областей знаний. При формировании групп в них следует включать экспертов в соответствующих областях (например, отдела качества, развития бизнеса, инжиниринга, регуляторной деятельности, технологии, продаж и маркетинга, юридической службы, статистики и клиники), в дополнение к лицам, владеющим знаниями процесса управления рисками для качества.

Лица, ответственные за принятие решений:

1) отвечающий за координацию управления рисками для качества между разными видами деятельности и разными подразделениями в организации;

2) гарантировать, что процесс управления рисками для качества определен, находится в действии и проверяется и что имеются достаточные ресурсы.

Параграф 5. Начало процесса управления рисками для качества

685. Управление рисками для качества включают систематические процессы, предназначенные для координации, облегчения и совершенствования принятия научно обоснованных решений в отношении рисков. Этапы, применяемые для планирования и начала выполнения процесса управления рисками для качества, могут включать:

1) определение проблемного и (или) представляющего риск вопроса, включая соответствующие предположения, устанавливающие возможность риска для качества;

2) сбор исходной информации и (или) данных о потенциальной опасности, вреде или влиянии на здоровье человека, имеющих отношение к общей оценке рисков;

3) определение руководителя и необходимых ресурсов;

4) создание графика, связывающего уровень принятия решения с возможностью осуществления процесса управления рисками для качества.

Параграф 6. Общая оценка рисков

686. Общая оценка рисков состоит из идентификации опасностей, а также анализа и оценки рисков, связанных с воздействием этих опасностей (как указано ниже). Общую оценку рисков для качества начинают с четкого описания проблемы или аспекта риска. Если рассматриваемый риск для качества четко определен, будет легче установить

соответствующий инструмент управления риском (см. примеры в разделе 5 настоящей главы), а также виды информации относительно аспекта риска. Для четкого определения рисков в целях общей оценки рисков, как правило, применяются 3 основных вопроса:

1) что происходить неверно;

2) какова вероятность (возможность) того, что это будет происходить неверно;

3) каковы последствия (их тяжесть).

Идентификация риска - систематическое использование информации для установления опасностей относительно аспекта риска или для описания проблемы. Информация включает предшествующие данные, теоретический анализ, мотивированные заключения, а также вопросы заинтересованных сторон.

Идентификация риска связана с ответом на вопрос: "что может происходить неверно?" и с установлением возможных последствий. Это дает основу для последующих этапов процесса управления рисками для качества.

Анализ риска - оценка риска, связанная с идентификацией опасностей. Это процесс установления качественной и количественной связи между вероятностью происшествия и тяжестью вреда. Для некоторых инструментов управления рисками возможность определить опасность (способность к выявлению) также является фактором оценки риска.

Оценка риска - сравнение идентифицированного и проанализированного риска с установленными критериями приемлемости риска. При оценке риска рассматривают обоснованность доказательств по всем 3 основным вопросам.

При общей оценке рисков важна обоснованность набора данных, поскольку это определяет качество результата. Выявление допущений и возможных причин неопределенности будет повышать правильность результата и (или) поможет определить ограничения. Неопределенность является следствием неполных знаний о процессе, а также его ожидаемой или неожидаемой вариабельности. Обычными причинами неопределенности является недостаток знаний в фармацевтической области и недостаточное понимание процесса, причины вреда (например, неправильные режимы процесса, причины вариабельности), а также недостаточная возможность выявления проблем.

Результатом общей оценки рисков является либо количественная оценка рисков, либо качественное описание диапазона рисков. Если риски выражены количественно, используют числовое выражение вероятности. Возможна также выражение риска с использованием качественных признаков, таких как "высокий", "средний" или "низкий ", которые определяют настолько подробно, насколько это возможно. Иногда используют "шкалу рисков" для дальнейшего определения признаков при ранжировании рисков. При выполнении количественной общей оценке рисков предусматривается вероятность специфического последствия, представленного как

совокупность обстоятельств, способствующих возникновению риска. Таким образом, количественная оценка рисков применяется в отношении одного конкретного последствия, которое произошло в это время. Для некоторых инструментов управления рисками возможно также использование относительной меры риска в комбинации с множественными уровнями тяжести и вероятности для общей оценки относительного риска. На промежуточных этапах процесса установления шкалы можно применять количественную оценку рисков.

Параграф 7. Контроль рисков

687. Контроль рисков предполагает принятие решения по снижению и (или) принятию рисков. Целью контроля рисков является снижение рисков до приемлемого уровня. Количество приложенных для контроля рисков усилий пропорционально важности рисков. Для понимания оптимального уровня рисков лица, ответственные за принятие решения, могут использовать разные процессы, в том числе анализ " Выгода-Затраты".

Контроль рисков сосредоточен на следующих вопросах:

превышает ли риск приемлемый уровень;

что сделано для снижения или устранения риска; каков приемлемый баланс между выгодой, рисками и ресурсами; возникают ли новые риски в результате проведения контроля установленных рисков.

Снижение рисков сосредоточено на процессах уменьшения или устранения рисков для качества при превышении установленного (приемлемого) уровня риска (см. рис. 1). Снижение рисков включают меры, предпринимаемые для уменьшения тяжести и вероятности вреда. Как часть стратегии контроля рисков могут использоваться процессы, улучшающие способность к выявлению опасности и рисков для качества. Внедрение мероприятий по снижению рисков приводится к внесению новых рисков в систему или к возрастанию значимости других существующих рисков. Таким образом, после внедрения процесса снижения рисков целесообразным пересматривают общую оценку рисков для установления и оценки какого-либо возможного изменения рисков.

Принятие рисков - решение принять риски. Принятие рисков может быть формальным решением принять окончательные риски или пассивным решением, если окончательные риски не установлены. Относительно некоторых видов вреда даже наилучшие правила управления рисками для качества не в состоянии полностью устранить риски. При таких условиях принимаются решение о том, что используется соответствующая стратегия управления рисками для качества и что риски для качества снижены до установленного (приемлемого) уровня. Такой установленный (приемлемый) уровень будет зависеть от многих параметров и определен в каждом отдельном случае.

Параграф 8. Информирование о рисках

688. Информирование о рисках - передача информации относительно рисков и управления рисками лицам, ответственным за принятие решения, и другим заинтересованным лицам. Стороны могут быть проинформированы на любой стадии процесса управления рисками (см. рис. 1 настоящего документа, обозначено пунктирными стрелками). Следует надлежащим образом информировать о результатах процесса управления рисками для качества и оформлять их документально (см. рис. 1 настоящего документа, обозначено непрерывной стрелкой). Обмен информацией между всеми заинтересованными сторонами (например, между представителями уполномоченных органов и производителями, между представителями производителей и пациентом, между внутренним персоналом производителя, представителями производителей и уполномоченного органа и т. п.). Включенные сведения могут касаться существования, характера, формы, вероятности, тяжести, приемлемости, контроля, рассмотрения, способности к выявлению и других аспектов рисков для качества. Нет необходимости информировать о каждом случае принятия рисков. Информирование о решении в отношении управления рисками для качества между производителями и уполномоченными органами эффективно осуществляются по имеющимся каналам, в соответствии с установленными нормативными правовыми актами и руководствами.

Параграф 9. Обзор рисков

689. Управление рисками постоянно действующей частью процесса управления качеством. Следует ввести механизм обзора или мониторинга событий.

Результаты процесса управления рисками следует пересматривать учетом новых знаний и опыта. Если процесс управления рисками для качества был начат, его следует продолжать, для того чтобы рассматривать события, которые могут повлиять на предыдущее решение в рамках процесса управления рисками для качества, независимо от того, являются ли эти события запланированными (например, обзор качества продукции, инспекция, аудит, контроль изменений) или незапланированными (например, основная причина при расследовании несоответствия, отзыв). Частота любого обзора основывается на уровне рисков. Обзор рисков включают пересмотр решения о принятии рисков (в пункте 687 данного раздела).

Параграф 10. Методология управления рисками

690. Управление рисками для качества основывается на научном и практическом подходе к принятию решений. Оно предусматривает документально оформленные,

понятные и воспроизводимые методы по осуществлению этапов процесса управления рисками для качества на основании имеющихся знаний относительно оценки вероятности, тяжести и иногда способности к выявлению рисков.

691. Традиционно оценку рисков для качества и управление ими осуществляли с помощью разных неформальных способов (например, эмпирических и (или) внутренних методик), которые базировались, например, на комбинации наблюдений, тенденций и другой информации. Эти подходы обеспечивают полезной информацией, что оказывают помощь в решении таких вопросов, как работа с претензиями, дефекты, отклонения, распределение ресурсов.

692. Кроме того, представители фармацевтической промышленности и уполномоченных органов могут оценивать риски и управлять ими с помощью признанных инструментов управления рисками и (или) внутренних процедур (например, стандартных операционных процедур). Перечень некоторых инструментов управления рисками (детальную информацию см. в Дополнении № 1 настоящего Стандарта и в разделе 8 настоящей части) включает в себя:

1) основные вспомогательные методы управления риском (блок-схемы, контрольные карты и тому подобное);

2) анализ режимов и последствий отказов (Failure Mode Effects Analysis - FMEA);

3) анализ режимов, последствий и критичности отказов (Failure Mode, Effects and Criticality Analysis - FMECA);

4) анализ древа ошибок (Fault Tree Analysis - FTA);

5) анализ опасностей и критические контрольные точки (Hazard Analysis and Critical Control Points - HACCP);

6) анализ опасности и работоспособности (Hazard Operability Analysis - HAZOP);

7) предварительный анализ опасности (Preliminary Hazard Analysis - PHA);

8) ранжирование и фильтрация рисков; соответствующие статистические методы.

Параграф 11. Внедрение управления рисками для качества в промышленность и надзорную деятельность

693. Управление рисками для качества является процессом, способствующим принятию научно обоснованных и практических решений при его интеграции в системы качества (см. дополнение 2 к настоящему Стандарту). Как указано выше, надлежащее применение управления рисками для качества не устраняет обязанности представителей промышленности соблюдать требования, установленные уполномоченными органами. Однако эффективное управление рисками для качества способствуют принятию лучших и более обоснованных решений, что предоставит представителям уполномоченных органов большую гарантию способности предприятия управлять потенциальными рисками, а также повлияют на масштаб уровень непосредственного контроля со стороны уполномоченного органа. Кроме того,

управление рисками для качества способствуют лучшему использованию ресурсов всеми сторонами.

694. Обучение процессам управления рисками для качества как работников промышленности, так и представителей уполномоченных органов обеспечивает лучшее понимание процессов принятия решений создает доверие к результатам управления рисками для качества.

695. Управление рисками для качества следует внедрять в существующую деятельность и должным образом оформлять документально. В дополнении № 2 к настоящему Стандарту представлены примеры ситуаций, когда применение процесса управления рисками для качества обеспечивают информацией, которая использована в различной деятельности в фармацевтической сфере. Эти примеры приведены с целью иллюстрации, не могут рассматриваться как окончательный и исчерпывающий перечень и не предназначены для установления каких-либо новых требований в дополнение к требованиям, установленным законодательством.

Примеры производственной деятельности и деятельности уполномоченных органов (см. Дополнение 2 Стандарта):

управление качеством.

Примеры производственных операций и деятельности (см. Дополнение 2 Стандарта):

1) разработка;

2) помещения, оборудование и системы обеспечения;

3) управление исходным сырьем и материалами;

4) производство;

5) лабораторный контроль и испытание стабильности;

6) упаковка и маркировка;

7) Примеры деятельности уполномоченных органов (см. Дополнение 2 Стандарта):

8) инспектирование и оценка деятельности предприятия.

Поскольку решения уполномоченных органов принимаются отдельно в каждом государстве (регионе), общее понимание и применение принципов управления рисками для качества способствуют взаимному доверию и принятию более согласованных решений представителями разных уполномоченных органов на основании одинаковой информации. Такое сотрудничество важно при разработке политики и руководящих документов, которые вводят практики управления рисками для качества и способствуют их внедрению.

Параграф 12. Термины и определения

696. Для целей настоящей части используются основные понятия, которые означают следующее:

1) "анализ рисков" (risk analysis) - оценка рисков в связи с установленной опасностью;

2) "вред" (harm) - ущерб, нанесенный здоровью человека, в том числе вред, являющийся следствием утраты качества продукции или ее пригодности;

3) "жизненный цикл продукции" (product lifecycle) - все фазы жизни продукции от начальной разработки, пребывания в обороте и до прекращения существования продукции;

4) "заинтересованная сторона" (stakeholder) - какое-либо лицо, группа лиц или организация, которые могут влиять на риски либо на которые могут влиять риски, либо которые считают себя находящимися под влиянием рисков. Лица, ответственные за принятие решений, также могут быть заинтересованной стороной. В настоящей части первостепенными заинтересованными сторонами являются пациент, медицинский работник, уполномоченный орган и предприятие-производитель;

5) "идентификация риска" (risk identification) - систематическое использование информации для выявления потенциальных источников вреда (опасности) со ссылкой на рассмотрение риска или описание проблемы;

6) "информирование о рисках" (risk communication) - передача информации о рисках и управлению рисками между лицом, ответственным за принятие решения, и другими заинтересованными сторонами;

7) "качество" (quality) - степень соответствия требованиям характеристик продукции, системы или процесса;

8) "контроль рисков" (risk control) - действия по выполнению решений по управлению рисками;

9) "лицо(а), ответственное(ые) за принятие решений" (decision maker(s)) - лицо(а), имеющее(ие) соответствующую компетенцию и полномочия для принятия надлежащих и своевременных решений по вопросам управления рисками для качества;

10) "обзор рисков" (risk review) - обзор или мониторинг итогов (результатов) процесса управления рисками с учетом (при необходимости) новых знаний и опыта о них;

11) "общая оценка рисков" (risk assessment) - систематический процесс формирования информации для обеспечения принятия решений отношении рисков в рамках процесса управления рисками. Он состоит из идентификации опасности, а также анализа и оценки рисков, связанных с влиянием этой опасности;

12) "опасность" (hazard) - потенциальный источник вреда;

13) "оценка риска" (risk evaluation) - сравнение предполагаемого риска с установленными критериями приемлемости риска с использованием количественной и качественной шкалы с целью определения значимости риска;

14) "принятие риска" (risk acceptance) - решение принять риск;

15) "потребность" (requirements) - явные или предполагаемые потребности или ожидания пациентов или лиц, осуществляющих представление их интересов (например , медицинских работников, работников уполномоченных органов);

16) "риск" (risk) - комбинация вероятности причинения вреда и тяжести этого вреда;

17) "система качества" (quality system) - совокупность всех аспектов системы, которая внедряет политику в области качества и обеспечивает достижение целей в отношении качества.

18) "снижение рисков" (risk reduction) - меры, предпринятые для снижения вероятности причинения вреда и серьезности этого вреда;

19) "способность к выявлению" (detectability) - возможность выявить или установить наличие, присутствие или факт опасности;

20) "тенденция" (trend) - статистический термин, означающий направление или степень изменения переменной(ых);

21) "тяжесть" (severity) - мера возможных последствий опасности; "управление рисками" (risk management) - систематическое применение политики управления качеством, процедур и правил с целью общей оценки, контроля, обзора рисков и соответствующего информирования;

22) "управление рисками для качества" (quality risk management) - систематический процесс общей оценки, контроля, информирования и обзора рисков для качества лекарственного препарата на протяжении его жизненного цикла.

Дополнение № 1
к Стандарту надлежащей
производственной практики

Параграф 13. Требования методам и инструментам управления рисками для качества

697. Цель настоящего дополнения - представить общий обзор и ссылки на основные инструменты, которые могут быть использованы при управлении рисками для качества (далее - управление рисками) в промышленности и деятельности уполномоченных органов. Эти ссылки приведены с целью расширения знаний и представления более детальной информации относительно конкретного инструмента управления рисками. Данный перечень не является исчерпывающим. Важно отметить, что ни один инструмент или набор инструментов не применим ко всем случаям, когда используется управление рисками.

Основные вспомогательные методы управления рисками

Некоторыми из простых средств, которые широко применяются для структуризации системы управления рисками путем упорядочения данных и для содействия принятию решений, являются:

1) блок-схемы;

2) контрольные карты;

3) картирование процесса;

4) диаграммы причин и следствий (называемые также диаграммами Исшикавы или диаграммами "рыбий скелет").

Анализ режимов и последствий отказов (Failure Mode Effects Analysis - FMEA)

FMEA предназначен для оценивания характера потенциальных отказов при проведении процесса, а также возможных последствий отказов для результата процесса и (или) характеристики продукции. Если виды отказов установлены, следует применять снижение рисков с целью устранения, ограничения, уменьшения или контроля потенциальных отказов. FMEA зависит от специфики продукции и процесса. FMEA методически разделяет анализ сложных процессов на стадии, которыми можно управлять. Это мощный инструмент для обобщенного рассмотрения характера важных отказов, факторов, способствующих таким отказам, и возможных последствий таких отказов.

FMEA можно применять в отношении оборудования и помещений, для анализа технологической операции и ее влияния на продукцию или процесс. FMEA определяет элементы (операции) системы, делающие ее уязвимой. Результаты FMEA могут быть использованы в качестве основы для планирования, либо последующего анализа, либо составления рекомендаций относительно использования ресурсов.

Анализ режимов, последствий и критичности отказов (Failure Mode, Effects and Criticality Analysis - FMECA)

FMEA может быть расширен, в целях включения также исследования степени тяжести последствий, соответствующей вероятности случаев отказов, способности их выявления. Таким образом, FMEA становится анализом характера, последствий и критичности отказов (Failure Mode, Effects and Criticality Analysis - FMECA). Для проведения такого анализа устанавливают спецификации на продукцию и процесс. С помощью FMECA могут быть определены точки, в которых принятых дополнительных предупреждающих мер, чтобы свести риски к минимуму.

Применять FMECA в фармацевтической промышленности необходимо преимущественно для отказов и рисков, связанных с производственными процессами, однако применение FMECA этим не ограничивается. Результатом FMECA является относительная "шкала" риска для каждого вида отказа, с помощью которой проводят ранжирование режимов на основании относительного риска.

Анализ древа ошибок (Fault Tree Analysis - FTA)

Анализ древа ошибок (FTA) - подход, предполагающий наличие несоответствий в функциональных характеристиках продукции или процессе. С помощью этого подхода оцениваются одноразовые ошибки системы (или части системы), а также могут быть объединены множественные факторы отказа путем установления причинных связей. Результаты представляют в виде иллюстрации в форме древа видов отказов. На каждом уровне древа комбинации видов отказов могут быть описаны с помощью логических

операций ("и", "или" и др.). FTA зависит от понимания экспертами процесса в части установления причинных факторов.

698. FTA можно применять для установления пути к основной причине отказа, а также для расследования претензий или отклонений, позволяющего достичь полного понимания их основных причин и гарантировать, что запланированные улучшения позволят решить проблему и не приведут к возникновению других проблем (то есть решение одной проблемы не являются причиной появления другой проблемы). Анализ древа ошибок является эффективным инструментом для оценки степени влияния того, как множественных факторов на данную проблему. Результатом FTA является визуальное выражение видов отказов. FTA полезен как для общего оценивания рисков, так и для разрабатывающихся планов мониторинга.

Анализ опасностей и критические контрольные точки

(Hazard Analysis and Critical Control Points - HACCP)

HACCP является системным, предупреждающим и профилактическим инструментом для обеспечения качества, надежности и безопасности продукции. Это структурированный подход применением технических и научных принципов для анализа, оценки, предупреждения и контроля рисков или неблагоприятных последствий опасности, которые являются результатом планирования, разработки, производства и применения продукции.

HACCP состоит из следующих 7 этапов:

5) проведение анализа безопасности и определение предупреждающих мер для каждой стадии процесса;

6) определение критических контрольных точек; установление критических пределов; установление системы проверки критических контрольных точек;

7) определение корректирующих мероприятий, которые проведены, если при мониторинге установлено, что критические контрольные точки являются неконтролируемыми;

8) введение системы подтверждения эффективности работы системы HACCP;

9) установление системы хранения записей.

HACCP применяется для определения рисков, связанных с физической, химической и биологической опасностью (в том числе с микробной контаминацией), и управления ими. HACCP наиболее полезен, если понимание специфики продукции и процесса является достаточно полным для обеспечения идентификации критических контрольных точек. Результатом HACCP является информация касающаяся управления рисками и облегчающая мониторинг критических точек не только в ходе производственного процесса, но и на других этапах жизненного цикла. Анализ опасностей и работоспособности

(Hazard Operability Analysis - HAZOP)

HAZOP основан на теории, допускающей, что случаи рисков являются следствием отклонения от запланированных или рабочих параметров, и является системным методом "мозгового штурма" для идентификации опасности с использованием так называемых "направляющих слов". "Направляющие слова" (например, "нет", "больше", "иной, чем", "часть..." и т. д.) применяются в отношении соответствующих параметров (например, контаминация, температура) для того, чтобы помочь установить возможные отклонения от обычных или запланированных параметров. Часто используется группа людей, обладающих знаниями и опытом по разработке процесса или продукта и его применению.

HAZOP применяется в отношении производственных процессов (в том числе при контрактном производстве), а также в отношении поставщиков, оборудования и помещений для производства активных фармацевтических субстанций и лекарственных препаратов. HAZOP преимущественно применяется также в фармацевтической промышленности для оценки безопасности процесса. Результатом HAZOP (как и HACCP) является перечень критических операций для управления рисками. Это облегчает регулярный мониторинг критических точек в ходе производственного процесса.

Предварительный анализ опасности

(Preliminary Hazard Analysis - PHA)

PHA является инструментом, основанным на использовании предыдущего опыта или знаний об опасности или отказе и направленным на определение других факторов опасности, опасных ситуаций и случаев, которые могут быть причиной вреда, а также на оценку вероятности их возникновения в рамках данной деятельности, данных технических средств, продукции или системы.

PHA включает в себя:

идентификацию возможностей того, что произойдет случай, связанный с риском;

качественную оценку масштаба возможного повреждения или вреда для здоровья, которые являются следствием;

относительное ранжирование опасности с использованием комбинации тяжести последствий и вероятности случая;

определение возможных корректирующих действий.

PHA полезен при анализе систем или при выявлении первостепенной опасности, если обстоятельства не позволяют применять более масштабный способ. PHA может быть применим при планировании производства продукции, процесса и помещений, а также для оценки типов опасности для основной продукции, для видов продукции и для отдельного продукта. PHA наиболее часто применяется на ранних этапах разработки проекта при недостаточном количестве информации о деталях плана или операционных процедурах. Таким образом, PHA часто является предварительным инструментом для последующих исследований. Как правило, опасность, установленная

при применении PHA, в последующем оценивается с помощью других инструментов управления рисками, указанных в настоящем разделе.

Ранжирование и фильтрация рисков

Ранжирование и фильтрация рисков являются инструментом для сравнения и ранжирования рисков. Ранжирование рисков сложных систем, как правило, требует оценки многочисленных разнообразных количественных и качественных факторов каждого риска. Инструмент заключается в разделении основной связанной с риском проблемы на множество компонентов в целях фиксации факторов, связанных с риском. Эти факторы объединяются в одну относительную шкалу рисков, которую можно применять для ранжирования рисков. Фильтры, которые представляют собой значимые факторы или границы уровней риска, могут быть использованы для градации или ранжирования риска в соответствии с целями управления или политики.

Ранжирование и фильтрацию рисков можно применять при определении приоритетов проведения инспекции (аудита) производственных участков со стороны уполномоченных органов (организаций) или со стороны представителей предприятий. Методы ранжирования рисков являются полезными, в частности, в ситуациях, когда риски и последствия, которыми управляются, являются разнообразными и представляют трудности для сравнения при применении только одного инструмента. Ранжирование рисков целесообразно, если для управления в рамках одной и той же организационной схемы оценивают как количественно, так и качественно оцениваемые риски.

Статистические методы

Статистические методы могут способствовать управлению рисками для качества и облегчать его осуществление. Они обеспечивают возможность эффективной оценки данных, помогают при определении важности набора(ов) данных, а также способствуют принятию наиболее правильных решений. Перечень некоторых основных статистических методов, широко применяемых в фармацевтической промышленности, включает в себя:

1) контрольные карты, в том числе:

приемочные контрольные карты;

контрольные карты для арифметического среднего с предупреждающими границами;

контрольные карты кумулятивных сумм;

контрольные карты Шухарта; взвешенное скользящее среднее;

2) планирование экспериментов (Design of Experiments - DOE);

3) гистограммы;

4) диаграммы Парето;

5) анализ возможностей процесса.

Параграф 14. Потенциальное применение управления рисками для качества

699. Настоящее Дополнение предназначено для определения возможного применения принципов и инструментов управления рисками для качества как представителями промышленности, так и представителями уполномоченных органов. Однако выбор инструментов управления рисками для качества полностью зависит от специфических факторов и обстоятельств.

Приведенные примеры представлены в целях иллюстрации и являются только рекомендациями по возможному применению управления рисками для качества.

Настоящее Дополнение не содержит новых требований в дополнение к требованиям , установленным законодательством.

Управление рисками для качества как часть интегрированного управления качеством предполагает:

1) наличие документации:

2) для обзора действующих версий и соблюдения требований, законодательства;

3) для определения необходимости разработки и (или) разработка содержания стандартных операционных процедур (СОПов), руководств и т. п.;

4) организацию и проведение обучения:

для определения целесообразности начального обучения и (или) постоянных циклов обучения, основывающихся на образовании, опыте трудовых навыках персонала, а также периодической оценки проведенного обучения (например, его эффективности);

5) для определения знаний, опыта, квалификационных характеристик

физических возможностей, которые позволяют персоналу выполнять работу правильно и не оказывать отрицательного влияния на качество продукции;

6) выявление несоответствий качеству:

7) целью обеспечения основы для определения и оценки потенциального влияния на качество продукции возможных несоответствий, претензий, тенденций, расследований, результатов, не соответствующих спецификации и т. д., а также информирования о них; для содействия информированию о риске и определении в сотрудничестве с уполномоченным органом (организацией) соответствующего мероприятия (например, отзыв) в связи со

значительным дефектом;

8) планирование аудита (инспекции):

9) частота и область аудитов, как внутренних, так и внешних, устанавливается с учетом таких факторов, как:

10) требования законодательства;

11) текущее состояние общего соответствия и совокупность имеющихся сведений о предприятии или производственной площадке;

12) надежность деятельности организации в плане управления рисками для качества ;

13) сложность участка;

14) сложность производственного процесса;

15) сложность продукции и ее терапевтическое значение;

16) количество и значимость дефектов (например, количество ведущих к отзывам продукции);

17) результаты предыдущих аудитов (инспекций);

существенные изменения помещений, оборудования, процессов, ключевого персонала;

18) опыт производства продукции (например, частота производства, объем и количество серий);

19) результаты испытаний в аккредитованных испытательных лабораториях;

20) осуществление периодического обзора:

21) для выбора, оценки и объяснения данных, которые свидетельствуют о тенденции в рамках обзора качества продукции;

22) для объяснения данных мониторинга (например, для систематической оценки надлежащего проведения повторной валидации или изменений при отборе проб);

23) управление изменениями (контроль изменений):

24) для управления изменениями на основании знаний и информации, полученной во время фармацевтической разработки и производства;

25) для оценки влияния изменений на соответствие качества готовой продукции требованиям спецификации;

26) для оценки влияния на качество продукции изменений, внесенных производственные площадки, оборудование, материалы, производственный процесс, или переносов технологии;

27) для определения мероприятий, которые предшествуют внесению изменения, например, дополнительные испытания, квалификация (повторная квалификация), валидация (повторная валидация) или информирование уполномоченных органов (организаций);

28) постоянное улучшение системы управления рисками:

для содействия постоянному улучшению процессов на протяжении жизненного цикла продукции.

Управление рисками для качества как часть деятельности уполномоченных органов (организаций) предполагает проведение следующих мероприятий:

инспекция и систематическая оценка деятельности:

29) для содействия рациональному распределению ресурсов, в том числе, например, для планирования инспекций и частоты их проведения, а также для проведения инспекций и определения их объема (см. "Планирование аудита (инспекции)" в пункте 699 настоящего дополнения);

30) для оценки значимости результатов (например, дефектов, ведущих к отзывам продукции) и данных, полученных при инспектировании;

31) для определения необходимости и вида предусмотренных законодательством мероприятий по результатам проведения инспекции; для оценки информации, предоставленной представителями предприятий, в том числе относительно фармацевтической разработки;

32) для оценки влияния предлагаемых отклонений или изменений; для определения рисков, которые следует обсуждать с инспекторами и экспертами для содействия лучшему пониманию того, как риск можно контролировать или как он контролируется (например, выпуск по параметрам, процессно-аналитическая технология (Process Analytical Technology - PAT)).

Управление рисками для качества как часть разработки предполагает проведение следующих мероприятий:

33) для планирования качества продукции и технологического процесса, в целях получения продукции с функциональными характеристиками, соответствующими ее назначению;

34) для расширения знаний о функциональных характеристиках продукции в зависимости от изменения характеристик сырья в широком диапазоне (например, распределение частиц по размерам, содержание влаги, реологические свойства), изменение технологических операций и параметров процесса;

35) для оценки критических характеристик исходного сырья, растворителей, исходного сырья для активных фармацевтических субстанций (АФС), самих АФС, вспомогательных веществ или упаковочных материалов;

36) для установления соответствующих спецификаций, определения критических параметров процесса и организации производственного контроля (например, на основании информации о клинически значимых показателях качества, полученной на этапе фармацевтической разработки, а также о возможности контролировать их в ходе процесса);

37) для уменьшения непостоянства показателей качества (снижение количества дефектов продукции, исходного сырья и материалов, отклонений при производстве);

38) для оценки необходимости проведения дополнительных исследований (например, биоэквивалентность, стабильность) при масштабировании и переносе технологии;

39) для использования концепции "пространства проектных параметров".

Управление рисками для качества в отношении производственных помещений, оборудования и систем обеспечения предполагает проведение следующих мероприятий :

проектирование производственных помещений и (или)

оборудования:

40) для определения соответствующих зон при проектировании зданий и производственных помещений, включая в том числе:

41) определение направлений потоков материалов и персонала;

42) сведение к минимуму контаминации;

43) проведение мероприятий по контролю паразитов;

44) предупреждение перепутывания;

45) сравнение оборудования открытого и закрытого типов; сравнение чистых помещений с изолирующей технологией; определение специально предназначенных или выделенных производственных помещений и (или) оборудования;

46) для определения соответствующих материалов для оборудования контейнеров, контактирующих с продукцией (например, выбор марки нержавеющей стали, сальников, смазочных материалов);

47) для определения соответствующих систем обеспечения (например, пар, газы, источник питания, сжатый воздух, система нагрева, вентиляции и кондиционирования воздуха, вода);

48) для определения профилактического обслуживания связанного друг с другом оборудования (например, перечень необходимых запасных частей);

49) рамках гигиены в помещениях:

50) для защиты продукции от опасности со стороны производственной среды, в том числе от химических, микробиологических и физических факторов опасности (например, определение надлежащей одежды и организация гардеробной, гигиены);

51) для защиты производственной среды и персонала от опасностей, связанных с производимой продукцией вследствие перекрестной контаминации;

52) рамках квалификации производственных помещений (оборудования, систем обеспечения) - определение области и масштаба квалификации помещений, зданий и технологического оборудования, а также лабораторных приборов (в том числе надлежащих методов калибровки);

53) рамках очистки оборудования и контроль производственной среды:

для рационального распределения усилий и принятия решений, с учетом предназначения оборудования (например, многоцелевое или специально предназначенное оборудование, серийное производство или непрерывный технологический процесс);

для определения пределов приемлемости для валидации очистки;

54) рамках проведения калибровка (профилактического обслуживания) - составление графиков калибровки и профилактического обслуживания;

55) рамках использования компьютерных систем и оборудования, контролируемого с помощью компьютеров:

56) для выбора конфигурации компьютеров и программного обеспечения (например , модульная, структурированная, устойчивая к сбоям система);

57) для определения масштаба валидации, в том числе:

58) определение критических функциональных параметров;

59) выбор требований и конструкции;

60) проверка кодов;

61) масштаб испытаний и методы испытаний;

62) правильность электронных записей и подписей.

Управление рисками для качества как часть управления исходным сырьем и материалами предполагает проведение следующих мероприятий:

63) определение и оценка поставщиков и производителей по контракту для обеспечения всесторонней оценки поставщиков и производителей по контракту (например, проведение их аудита, заключение соглашений с поставщиками относительно качества):

64) контроль исходного сырья для оценки различий и возможных рисков для качества, связанных с изменчивостью исходного сырья (например, срок хранения, схема синтеза);

65) в рамках использования исходного сырья и материалов:

66) для определения того, являются ли приемлемыми для использования исходное сырье и материалы, находящиеся в карантине (например, для дальнейшего технологического процесса);

67) для определения надлежащего осуществления повторной обработки, переработки, использования возвращенной продукции;

68) рамках обеспечения условий хранения и оптовой торговли, логистики:

для оценки полноты соглашений по обеспечению соответствующих условий хранения и транспортирования (например, температура, влажность, конструкция контейнера);

69) для определения влияния несоответствий в условиях хранения и транспортирования (например, "обеспечение холодовой цепи");

70) для функционирования инфраструктуры (например, возможность обеспечивать надлежащие условия отгрузки, временного хранения, обращение с опасными материалами и подконтрольными веществами, таможенная очистка);

71) для предоставления информации об обеспечении пригодности лекарственных препаратов (например, ранжирование рисков для цепи поставки).

Управление рисками для качества, как часть производства предполагает проведение следующих мероприятий:

валидация:

72) для определения области и масштаба осуществления деятельности по подтверждению, квалификации и валидации (например, аналитические методики, процессы, оборудование и процедуры очистки);

73) для определения масштаба осуществления последующих действий (например, отбор проб, мониторинг и повторная валидация);

74) для разграничения критических и некритических стадий процесса для помощи в планировании валидационных испытаний;

75) отбор проб (испытание в ходе процесса производства):

76) для оценки частоты и масштаба проведения контрольных испытаний в процессе производства (например, для обоснования уменьшения объема испытаний в условиях доказанного контроля);

77) для оценки и обоснования использования процессно-аналитической технологии (PAT) наряду с выпуском по параметрам и выпуском в реальном времени;

78) планирование производства - составление соответствующего плана производства (например, специально предназначенное производство, производство кампаниями (циклами производства) и очередность сопутствующих технологических процессов).

Управление рисками для качества как часть лабораторного контроля и исследований стабильности предполагает проведение следующих мероприятий:

79) рамках результатов, не соответствующих спецификация - установление возможных основных причин и определение корректирующих мероприятий в ходе расследования результатов, не соответствующих спецификациям;

80) рамках определения периода до проведения повторных испытаний (даты окончания срока годности) - оценка правильности хранения и проведение испытаний промежуточной продукции, вспомогательных веществ и исходного сырья.

Управление рисками для качества как часть упаковки и маркировки предполагает проведение следующих мероприятий:

81) проектирование вторичной упаковки, предназначенной для защиты первичной упаковки продукции (например, чтобы обеспечить подлинность продукции, разборчивую надпись на этикетке);

82) определение критических характеристик системы укупорки контейнера при выборе системы укупорки контейнера;

83) планирование процедур контроля этикеток, с учетом возможности перепутывания этикеток различной продукции, в том числе разных версий одной и той же этикетки.

Глава 13. Фармацевтическая система качества

Параграф 1. Предисловие

700. Производителям лекарственных средств следует разработать и внедрить эффективную фармацевтическую систему качества, чтобы обеспечить соответствие требованиям настоящего Стандарта и придерживаться положений, изложенных в главе 1 части I настоящего Стандарта.

Настоящая глава описывает подход к фармацевтической системе качества, которую можно применять на различных стадиях жизненного цикла продукции. Следовательно, указания данной главы выходят за рамки требований настоящего Стандарта (поскольку настоящий Стандарт, за исключением производства лекарственных средств для клинических исследований, не распространяются на часть жизненного цикла лекарственного средства, которая связана с его разработкой). Данный раздел дополняет требования настоящего Стандарта, позволяет внедрить на предприятии фармацевтическую систему качества. Использование положений настоящей главы будет способствовать инновациям, постоянному улучшению и усилению взаимосвязи между фармацевтической разработкой и производственной деятельностью.

Параграф 2. Введение

701. Настоящая глава гармонизирована с Руководством ICH Q10, которое описывает модель эффективной системы управления качеством для фармацевтической промышленности (далее - фармацевтическая система качества). В контексте настоящей главы термин "фармацевтическая система качества" относится к модели, описанной в документе ICH Q10.

В документе ICH Q10 описана единая всесторонняя модель эффективной фармацевтической системы качества, которая основывается на концепции качества Международной организации по стандартизации (ISO), включает соответствующие положения Стандарта надлежащего производства и дополняет документы ICH Q8 " Фармацевтическая разработка" и ICH Q9 "Управление рисками для качества". Настоящая глава является моделью для фармацевтической системы качества, которая применяется на различных этапах жизненного цикла продукции. Большинство положений настоящей главы, применяемых к производственным предприятиям, подробно излагается в других разделах настоящего Стандарта. Настоящая глава предназначена для установления каких-либо новых положений, которые выходят за рамки действующих нормативных требований. Положения, содержащиеся в настоящей главе, дополняют настоящий Стандарт и не являются обязательными.

702. Настоящая глава служит доказательством того, что производители уполномоченные органы поддерживают эффективную фармацевтическую систему

качества с целью улучшения качества и доступности лекарственных препаратов во всем мире в интересах здравоохранения. Применение настоящей главы на протяжении жизненного цикла продукции будет способствовать инновациям и постоянному улучшению, а также упрочнению связи между фармацевтической разработкой и производственной деятельностью.

Параграф 3. Область применения

703. Настоящая глава распространяется на системы, обеспечивающие фармацевтическую разработку и производство активных фармацевтических субстанций (АФС), а также лекарственных препаратов, включая лекарственные биотехнологические и биологические лекарственные препараты, на протяжении всех этапов жизненного цикла продукции.

Структурные элементы настоящей главы применяются соответственно и пропорционально каждому этапу жизненного цикла продукции с учетом различий между этими этапами и различной цели каждого этапа (см. раздел 3 настоящей главы).

Для целей настоящего документа жизненный цикл продукции включает следующую производственную деятельность новых и уже существующих лекарственных препаратов:

1) на этапе фармацевтической разработки:

2) разработка активной фармацевтической субстанции;

3) разработка состава (включая систему "контейнер (средство укупорки"));

4) производство лекарственных препаратов для клинических исследований;

5) разработка системы доставки (при необходимости);

6) разработка технологического процесса и масштабирование;

7) разработка методик анализа;

8) на этапе переноса технологии:

9) перенос новой продукции из разработки в производство;

10) перенос технологии производства зарегистрированной продукции внутри или между производственными или контролирующими подразделениями;

11) на этапе промышленного производства:

12) приобретение и контроль исходного сырья и материалов; предоставление помещений для производства, систем обеспечения и оборудования;

13) технологический процесс (включая упаковку и маркировку);

14) контроль качества и обеспечение качества;

15) выдача разрешения на выпуск продукции;

16) хранение;

17) реализация (за исключением оптовой торговли);

18) на этапе прекращения выпуска продукции: хранение документации; хранение образцов;

19) продолжающаяся оценка продукции и составление отчетов.

Параграф 4. Взаимосвязь настоящей главы с требованиями части I настоящего Стандарта, стандартами ISO и документом ICH Q7

704. Требования настоящего Стандарта, Руководство ICH Q7 "Правила надлежащего производства активных фармацевтических субстанций" и Руководства системой управления качества ISO являются основой настоящей главы. Для достижения изложенных ниже целей настоящая глава расширяет часть I настоящего Стандарта описанием характерных элементов системы качества и ответственности руководства. Настоящий раздел обеспечивает модель, сочетающую фармацевтическую систему качества на всех этапах жизненного цикла продукции с требованиями настоящего Стандарта для их совместного применения.

Требования настоящего Стандарта не направлены непосредственно на все этапы жизненного цикла продукции (например, на разработку). Элементы фармацевтической системы качества и отвечает руководства, описанные в настоящей главе, предназначены для содействия применению научных подходов и подходов, основанных на оценке рисков, на каждом этапе жизненного цикла продукции, способствуя тем самым постоянному улучшению продукции на протяжении всего жизненного цикла.

Параграф 5. Взаимосвязь настоящего документа с принципами государственного контроля

705. Принципы государственного контроля в отношении определенной продукции или предприятия-производителя соответствуют уровню продукции, пониманию процесса, результатам управления рисками для качества и эффективности фармацевтической системы качества. Эффективность фармацевтической системы качества после ее внедрения подтверждается в обычном режиме при проведении инспекций предприятия уполномоченными органами. Потенциальные возможности улучшения научных и основанных на анализе рисков надзорных подходов изложены в дополнении № 1 к настоящего Стандарта.

Параграф 6. Цели настоящего документа

706. Внедрение модели фармацевтической системы качества приведет к достижению 3 основных целей, которые дополняют или совершенствуют требования настоящего Стандарта:

достичь реализации продукции (создать, внедрить и поддерживать систему, которая обеспечивает поставку продукции с показателями качества, соответствующими

потребностям пациентов, медицинских работников, уполномоченных органов (включая соответствие установленным требованиям), а также внутренних и внешних потребителей);

установить и поддерживать контролируемое состояние (разработать и использовать эффективные системы мониторинга и контроля эффективности процесса и качества продукции, обеспечивая таким образом гарантию пригодности и возможностей процессов. При организации систем мониторинга и контроля может быть полезным управление рисками для качества);

способствовать постоянному улучшению (выявлять и внедрять соответствующие методы улучшения качества продукции и процессов, снижения их нестабильности принимать инновационные решения и улучшать фармацевтическую систему качества, обеспечивая таким образом постоянное удовлетворение потребностей в отношении качества. При выявлении приоритетных областей, требующих постоянного улучшения, может быть полезным управление рисками для качества).

Параграф 7. Средства улучшения: управление знаниями и управление рисками для качества

707. Управление знаниями и управление рисками для качества являются средствами , которые дают возможность предприятиям эффективно и успешно применить настоящую главу. Эти средства будут способствовать достижению целей, описанных в пункте 706 настоящей главы, и обеспечат основания для принятия решений, основанных на научных знаниях и знаниях о рисках в отношении качества продукции.

Параграф 8. Управление знаниями

708. Знаниями о продукции и процессах управляют при разработке, на протяжении периода нахождения продукции на рынке и до прекращения ее производства и медицинского применения. Например, деятельность при разработке с использованием научных подходов обеспечивает знание продукции и понимание процессов. Управление знаниями является систематическим подходом, который заключается в приобретении, анализе, накоплении и распространении информации о продукции, технологических процессах и компонентах. Источники информации включают в себя, в том числе, первично знания (общеизвестные или документально оформленные внутри предприятия), исследования в области фармацевтических разработок, деятельность по переносу технологий, исследования по валидации процессов на протяжении жизненного цикла продукции, опыт производства, инновации, постоянное улучшение и деятельность, направленную на управление изменениями.

Параграф 9. Управление рисками для качества

709. Управление рисками для качества является неотъемлемой частью фармацевтической системы качества. Оно обеспечивает профилактический подход к выявлению, научной оценке и контролю потенциальных рисков для качества. Это способствует постоянному улучшению эффективности процесса и качества продукции на всех этапах жизненного цикла. Положения главы II настоящей части Стандарта представляют принципы и примеры инструментов по управлению рисками для качества, которые могут применяться к различным аспектам фармацевтического качества.

Параграф 10. Структура и содержание фармацевтической системы качества

710. Структура, организация и документальное оформление фармацевтической системы качества понятные и четко структурированные для облегчения общего понимания и последовательного применения.

При разработке новой фармацевтической системы качества или при модификации существующей системы учитываются объем и сложность деятельности предприятия. В структуру фармацевтической системы качества включает соответствующие принципы управления рисками. Хотя некоторые аспекты фармацевтической системы качества могут применяться к деятельности всего предприятия, а иные - только к определенным подразделениям, эффективность внедрения фармацевтической системы качества обычно демонстрируется на уровне подразделения.

Фармацевтическая система качества включает соответствующие процессы, ресурсы и отвечающий для обеспечения качества работ по контракту и закупаемого сырья и материалов, как описано в пункте 719 настоящей главы.

Фармацевтическая система качества включает следующие элементы: мониторинг эффективности процесса и качества продукции, корректирующие и предупреждающие действия, управление изменениями и проверки со стороны руководства, как описано в разделе 3 настоящей главы.

Основные показатели результативности выявляются и используются для проверки эффективности процессов в рамках фармацевтической системы качества, как описано в разделе 4 настоящей главы.

Параграф 11. Руководство по качеству

711. Разработано руководство по качеству или равноценный документ, включающий в себя описание фармацевтической системы качества, в том числе:

политику в области качества;

в описание сферы применения фармацевтической системы качества; определение процессов в рамках фармацевтической системы качества, а также их последовательности, взаимосвязи и взаимозависимости. Карты процессов и графики

потоков могут быть полезными инструментами для облегчения описания их в графическом виде;

описание ответственности руководства в рамках фармацевтической системы качества.

Параграф 12. Руководства

712. Руководство отвечает за предприятия установление и обеспечение выполнения обязательств в отношении качества продукции и эффективности фармацевтической системы качества на уровне предприятия.

Параграф 13. Руководство

713. При достижении целей в сфере качества высшее руководство отвечает за основную обеспечение внедрения эффективной фармацевтической системы качества, определение обязанностей, ответственности и полномочий, доведение их до сведения персонала, а также исполнение их всеми подразделениями предприятия.

Руководство:

1) участвует в разработке, внедрении, мониторинге и поддержании фармацевтической системы качества;

2) демонстрирует поддержку фармацевтической системы качества и гарантировать ее внедрение на всех уровнях предприятия;

3) обеспечивает наличие своевременных и эффективных средств связи и процедур распространения информации для доведения сведений проблемах качества до руководства соответствующего уровня;

4) определяет персональные и коллективные обязанности и полномочия, а также взаимосвязи всех структурных подразделений, имеющих отношение к фармацевтической системе качества. Гарантирует, что эти взаимосвязи установлены и поняты на всех уровнях организации. Требуется наличие независимого отдела (подразделения), ответственного за качество, имеющего полномочия на осуществление определенных обязанностей, связанных с фармацевтической системой качества;

5) проводит проверки в отношении эффективности процесса и качества продукции, а также фармацевтической системы качества;

поддерживает постоянное улучшение;

выделяет соответствующие ресурсы.

Параграф 14. Политика в области качества

714. Руководство устанавливает политику в области качества, которая описывает общие цели и направления деятельности предприятия в отношении качества.

Политика в области качества включает в себя цели выполнения установленных требований, а также способствовать постоянному улучшению фармацевтической системы качества.

Политика в области качества доводится до сведения и разъясняться персоналу на всех уровнях предприятия.

Для обеспечения постоянной эффективности политика в области качества периодически пересматривается.

Параграф 15. Планирование качества

715. Высшее руководство обеспечивает определение и доведение до сведения персонала целей качества, необходимых для внедрения политики в области качества.

Цели качества поддерживается на всех уровнях предприятия.

Цели качества соответствуют стратегическим планам предприятия и согласовываться с политикой в области качества.

Руководство предоставляет соответствующие ресурсы и возможность обучения для достижения целей качества.

Устанавливает, контролирует, постоянно доводит до сведения и выполнять показатели эффективности, которые служат мерой достижения целей качества, в соответствии с пунктом 735 настоящей главы.

716. Управление ресурсами

Руководство определяет и предоставляет достаточные ресурсы (человеческие, финансовые, материальные, помещения и оборудование) для внедрения и поддержания фармацевтической системы качества и постоянного улучшения ее эффективности.

Руководство обеспечивает надлежащее использование ресурсов соответственно продукции, процессу или производственной площадке.

717. Внутренний обмен информацией

Руководство обеспечивает установление и внедрение внутри предприятия механизмов соответствующего обмена информацией.

Процессы обмена информацией обеспечивает передачу потока соответствующей информации между всеми уровнями предприятия.

Процессы обмена информацией обеспечивает своевременную передачу информации об определенных проблемах с качеством продукции и с фармацевтической системой качества.

718. Проверки, проводимые руководством

Высшее руководство отвечает за посредством проведения проверок управление фармацевтической системой качества для обеспечения ее эффективности и постоянного соответствия установленными требованиями.

Руководство оценивает результаты периодических проверок эффективности процесса и качества продукции, а также фармацевтической системы качества, в соответствии с разделами 3 и 4 настоящей главы.

719. Управление работами по контракту и закупаемыми материалами

Фармацевтическая система качества, включая описанную в настоящем разделе отвечает руководства, распространяется на контроль и проверку работ по контракту и качество закупаемого исходного сырья и материалов. Производитель лекарственных средств ответчает, в конечном счете, за гарантию осуществления процессов, необходимых для обеспечения контроля работ по контракту контроля качества закупаемых исходного сырья и материалов. Эти процессы объединены с управлением рисками для качества и включают в себя:

а) осуществление оценки (например, путем проведения аудитов, контроля исходного сырья и материалов, проведения квалификации) исполнителей работ по контракту и поставщиков сырья. Такая оценка осуществляется до проведения работ по контракту или до выбора поставщиков исходного сырья и материалов на предмет их пригодности соответствия требованиям к выполнению таких работ или поставки исходного сырья и материалов с использованием установленной цепи поставки;

1) определение сфер ответственности и процессов передачи информации в отношении работ, связанных с качеством, в которые вовлечены заинтересованные стороны. В отношении работ по контракту это включено в письменное соглашение между заказчиком исполнителем;

2) мониторинг и проверка деятельности исполнителя или качества исходного сырья и материалов от поставщика, а также определение и внедрение необходимых улучшений;

3) мониторинг исходного сырья и материалов для обеспечения гарантии того, что они получены из утвержденных источников с использованием согласованной цепи поставки.

720. Управление изменениями в праве собственности на продукцию

В случае если происходит изменение в праве собственности на продукцию (например, в результате покупки), руководство принимает во внимание сложность этого процесса и гарантировать следующее:

1) для каждой задействованной в процессе стороны определена текущая ответственность;

2) передана вся необходимая информация.

Параграф 16. Постоянное улучшение эффективности процесса и качества продукции

721. В этом разделе описаны цели фармацевтической системы качества на различных этапах жизненного цикла продукции, а также 4 характерных элемента фармацевтической системы качества, которые расширяют требования настоящего

Стандарта для достижения целей данного документа, определенных в пункте 706 настоящей главы. Положения настоящего раздела не изменяют требования настоящего Стандарта.

722. Цели на этапах жизненного цикла продукции

Ниже описаны цели для каждого этапа жизненного цикла продукции.

Фармацевтическая разработка

Целью деятельности по фармацевтической разработке является разработка продукции и процесса ее производства для постоянного обеспечения ожидаемых характеристик и удовлетворения потребностей пациентов, медицинских работников, требований уполномоченных органов и внутренних потребителей. Подходы к фармацевтической разработке описаны в соответствующих нормативных правовых актах. Результаты исследовательских работ и клинических исследований, которые не входят в сферу применения настоящего документа, являются исходными данными для фармацевтической разработки.

723. Перенос технологии

Целью деятельности, связанной с переносом технологии, является передача знаний о продукции и процессе от разработчиков к производителям, а также внутри или между производственными площадками для производства продукции, соответствующей своему предназначению. Эти знания составляют основу процесса производства, стратегии контроля, подхода к процессу валидации и непрерывного улучшения.

724. Промышленное производство

Целями промышленного производства являются производство продукции, соответствующей своему предназначению, установление и поддержание контролируемого состояния и способствование постоянному улучшению. Фармацевтическая система качества обеспечивает постоянное поддержание желаемого качества продукции, достижение необходимой эффективности процесса, соответствие различных средств контроля, определение и оценку возможностей улучшения, а также постоянное увеличение объема знаний.

725. Прекращение производства продукции

Целью проведения мероприятий по прекращению производства продукции является эффективное управление конечным этапом жизненного цикла продукции. Для управления мероприятиями по прекращению производства продукции используется предварительно установленные подходы: хранение документации и образцов, постоянная оценка продукции (например, работа с претензиями и испытания стабильности), составление отчетов в соответствии с установленными требованиями.

726. Элементы фармацевтической системы качества

Элементы, описанные ниже, частично входят в другие разделы настоящего Стандарта и приложения к настоящего Стандарта. Такая модель предназначена для усовершенствования этих элементов с целью содействия применению подхода к

качеству, основанного на жизненном цикле продукции. Это следующие четыре элемента:

система мониторинга эффективности процесса и качества продукции;

система корректирующих и предупреждающих действий (CAPA);

система управления изменениями;

проверка со стороны руководства эффективности процесса и качества продукции.

Эти элементы применяется соответственно и пропорционально каждому из этапов жизненного цикла продукции с учетом различий между ними и различной цели каждого этапа. На каждом этапе жизненного цикла продукции предприятия оценивает перспективы для внедрения инновационных подходов по улучшению качества продукции.

Описание каждого элемента завершается таблицей с примерами применения каждого элемента к конкретному этапу жизненного цикла продукции.

Параграф 17. Система мониторинга эффективности процесса и качества продукции

727. Производители лекарственных средств планирует и применяет систему мониторинга эффективности процесса и качества продукции, а также обеспечивает поддержание контролируемого состояния. Эффективность системы мониторинга предусматривает обеспечение постоянной производительности процессов и средств контроля для производства продукции желаемого качества и выявления сфер для постоянного улучшения.

Система мониторинга эффективности процесса и качества продукции:

1) использует управление рисками для качества для установления стратегии контроля. Такая стратегия включает параметры и характеристики, относящиеся к активным фармацевтическим субстанциям, исходному сырью и компонентам лекарственных препаратов, условиям эксплуатации помещений и оборудования, контролю в процессе производства, спецификациям на готовую продукцию, а также связанные методы и частоту проведения мониторинга и контроля. Стратегия контроля способствует своевременной обратной (прямой) связи и соответствующим корректирующим и предупреждающим действиям;

2) обеспечивать инструменты для измерения и анализа параметров свойств, определенных в стратегии контроля (например, управление данными и статистические инструменты);

3) анализировать параметры и характеристики, определенные в стратегии контроля, для подтверждения постоянной работы в контролируемом состоянии;

4) определить источники отклонений, которые влияют на эффективность процесса и качество продукции, с целью возможного постоянного улучшения, направленного на снижение или контроль изменчивости;

5) содержать информацию о качестве продукции, поступившую в виде обратной связи как от внутренних, так и от внешних источников, например, претензии, отказы от продукции, несоответствия, отзывы продукции, отклонения, аудиторские проверки и инспекции уполномоченных органов и их заключения;

6) обеспечивать знаниями для улучшения понимания процесса, расширять пространство проектных параметров (если они установлены) давать возможность применения инновационных подходов к валидации процесса.

Таблица 1

Применение системы мониторинга эффективности процесса и качества продукции на протяжении жизненного цикла продукции

Фармацевтическая разработка	Перенос технологии	Промышленно производство	Прекращение производства продукции
Знания о процессе и продукции и результаты их мониторинга, полученные в процессе разработки лекарственного препарата, можно использовать для установления стратегии контроля на этапе производства	Мониторинг при проведении работ по масштабированию может обеспечить предварительную оценку эффективности процесса и успешное внедренне в производство. Знания, полученные во время переноса технологий и масштабирования, могут быть полезными для дальнейшей разработки стратегии контроля	Четко определенная система мониторинга эффективности процесса и качества продукции применяется для обеспечения эффективности в контролируемом состоянии и для выявления сфер, требующих улучшения	При прекращении производства мониторинг (например, проведение исследования стабильности) продолжаются до завершения всех испытаний (испытаний). В соответствии с установленными требованиями испытания необходимо продолжать проводить на лекарственных препаратах, находящихся в обороте

Параграф 18. Система корректирующих и предупреждающих действий

728. Производитель лекарственных средств имеет систему корректирующих и предупреждающих действий, которые являются результатом расследования претензий, отказов от продукции, несоответствий, отзывов, отклонений, аудиторских заключений и инспекций уполномоченных органов, а также тенденций, выявленных при проведении мониторинга эффективности процесса и качества продукции. С целью выявления основной причины в процессе расследования используется структурированный подход. Уровень усилий, формализации и документального

оформления расследования соразмерен уровню рисков согласно главе настоящей части Стандарта. Результатом методологии корректирующих и предупреждающих действий улучшение продукции и процесса, а также улучшение понимания продукции и процесса.

Таблица 2

Применение системы корректирующих и предупреждающих действий на протяжении жизненного цикла продукции

Фармацевтическая	Перенос	Промышленное	Прекращение
разработка	технологии	производство	производства продукции
Исследуется	CAPA может	Следует	Система CAPA
изменчивость	использоваться в	использовать	продолжает применяться
продукции или	качестве	систему CAPA,	после прекращения
процесса.	эффективной	при этом	производства
Методология CAPA	системы обратной	оценивается	продукции.
может быть полезной,	связи, прямой связи	эффективность	Учитывается влияние на
когда	и постоянного	предпринятых	продукцию, которая
корректирующие и	улучшения	действий	остается в обороте,
предупреждающие			а также на другую
действия внедрены в			продукцию, на которую
итеративную схему и			могло быть оказано
процесс разработки			влияние

Параграф 19. Система управления изменениями

729. Инновации, постоянное улучшение, результаты мониторинга эффективности процесса и качества продукции и система CAPA (корректирующие и предупреждающие действия, corrective action and preventive action, CAPA корректирующие и действия) приводят к изменениям. Для правильной оценки, утверждения и внедрения этих изменений предприятие имеет эффективную систему управления изменениями.

730. В общем случае существуют различия в соблюдении формальной стороны процессов управления изменениями до первоначальной подачи документов в уполномоченный орган и после такой подачи, если изменения к поданным документам могут требоваться в соответствии с установленными нормами.

731. Система управления изменениями обеспечивает осуществление постоянного, своевременного и эффективного улучшения. Она обеспечивает высокую степень уверенности в том, что изменение не приведет к непредсказуемым последствиям.

732. Система управления изменениями в зависимости от этапов жизненного цикла продукции включает в себя следующее:

1) управление рисками для качества, которое используется для оценки предлагаемых изменений. Предпринимаемые действия и соблюдение формальностей при оценке соответствует уровню рисков;

2) оценка предлагаемых изменений в отношении регистрационного досье, включая пространство проектных параметров (если они установлены) и (или) текущее понимание продукции и процессов. Оценка проводится для определения того, требуется ли внесение изменений в регистрационное досье в соответствии с установленными нормами. Работа внутри проектных параметров не считается изменением с точки зрения нормативных требований. Однако, с точки зрения фармацевтической системы качества, все изменения оценивается с помощью системы управления изменениями на предприятии;

оценка предложенных изменений группой экспертов, которые имеют необходимый опыт и знания в соответствующей области (например, в сфере фармацевтической разработки, производства, качества, медицины, взаимодействия с уполномоченными органами). Гарантируется, что изменения обоснованы с технической точки зрения. Для предлагаемого изменения следует установить будущие критерии оценки;

оценка проведенных изменений после их внедрения для подтверждения того, что цель изменений была достигнута и что это не отразилось негативно на качестве продукции.

Таблица 3

Применение системы управления изменениями на протяжении жизненного цикла продукции

Фармацевтическая разработка	Перенос технологии	Промышленное производство	Прекращение производства продукции
Изменение является неотъемлемой частью процесса разработки и оформляется документально. Степень формальности процесса управления изменениями соответствует стадии фармацевтической разработки	Система управления изменениями обеспечивает управление и документальное оформление поправок, внесенных в процесс при переносе технологии	При промышленном производстве внедряется официальная система управления изменениями. Контроль, осуществляемый отделом качества, обеспечивает соответствующие оценки, основанные на научных знаниях и знаниях по анализу рисков	Любые изменения после прекращения производства продукции проходят через соответствующую систему управления изменениями

Параграф 20. Проверка руководством эффективности процесса и качества продукции

733. Проверка, проводимая руководством, гарантирует управление эффективностью процесса и качеством продукции на протяжении жизненного цикла продукции. В зависимости от размера и сложности структуры предприятия, проверка со стороны руководства состоют из серии проверок на различных уровнях управления. Она включает своевременный и эффективный обмен информацией, а также механизмы доведения до сведения высшего руководства информации о соответствующих проблемах, связанных с качеством, для их оценки.

734. Система проверок, проводимых руководством, включает в себя:

1) результаты инспекций уполномоченных органов и их заключения, аудиторские и другие оценки, обязательства перед уполномоченными органами;

2) периодические обзоры качества продукции, в том числе:

3) оценку степени удовлетворенности потребителей посредством расследования претензий и анализа отзывов продукции;

4) заключения по результатам мониторинга эффективности процесса и качества продукции;

5) эффективность изменений процесса и продукции (включая изменения, которые являются результатом корректирующих и предупреждающих действий);

6) любые последующие мероприятия после проверок, проводимых руководством. Система проверок, проводимых руководством, определяет соответствующие мероприятия, например:

7) улучшение процесса производства и продукции;

8) обеспечение ресурсами, организация обучения и (или) перераспределение ресурсов;

9) приобретение и распространение знаний.

Таблица 4

Проведение руководством проверок эффективности процесса и качества продукции на протяжении жизненного цикла продукции

Фармацевтическая разработка	Перенос технологии	Промышленное производство	Прекращение производства продукции
Подходы, основанные на проверках, проводимых руководством, могут применяться для обеспечения соответствия	Подходы, основанные на проверках, проводимых руководством, применяется для обеспечения возможности производства	Проверка, проводимая руководством, структурированной системой, как это изложено выше, и	Проверка, проводимая руководством, включает в себя, стабильност продукции и расследование претензий в

разработки	разработанной	содействует	отношении ее
продукции и	продукции в	постоянному	Качества
технологического	промышленном	улучшению	
процесса	масштабе		

Постоянное улучшение фармацевтической системы качества этом разделе описаны мероприятия, которые проводятся для управления и постоянного улучшения фармацевтической системы качества.

Параграф 21. Проверка руководством фармацевтической системы качества

735. Руководство использует формализованные процессы для проведения периодических проверок фармацевтической системы качества. Такие проверки включают в себя:

1) Систему мер для достижения целей, связанных с фармацевтической системой качества;

2) Оценку показателей эффективности, которые могут использоваться для проверки эффективности следующих процессов в рамках фармацевтической системы качества:

3) претензии, отклонения, CAPA и процессы управления изменениями;

4) обратная связь в отношении работ по контракту;

5) процессы самооценки, включая оценку рисков, анализ тенденций и аудиты;

6) внешние оценки, в том числе инспекции уполномоченных органов и их заключения, а также аудиты потребителей.

736. Мониторинг внутренних и внешних факторов, которые влияют на фармацевтическую систему качества

Факторы, проверяемые руководством, могут включать в себя:

1) новые нормативные требования, руководства и публикации относительно качества, которые могут влиять на фармацевтическую систему качества;

2) инновации, способные улучшить фармацевтическую систему качества;

3) изменения условий и целей деятельности;

4) изменения в праве собственности на продукцию.

Результаты проверки, проводимой руководством, и мониторинга

Итоги проверки руководством фармацевтической системы качества и мониторинга внутренних и внешних факторов могут включать в себя:

1) улучшение фармацевтической системы качества и связанных процессов;

2) распределение или перераспределение ресурсов и (или) обучение персонала;

3) пересмотр политики в области качества и целей качества;

4) документальное оформление результатов проверки, проведенной руководством, и предпринятых действий, а также своевременный и эффективный обмен информацией о них, включая информирование высшего руководства о соответствующих результатах.

Параграф 22. Термины и определения

737. Термины ICH и ISO используются в настоящем документе там, где них возникает необходимость. В случае, если в контексте настоящей главы слова " требование", "требования" или "необходимо" появляются определении ISO, то они необязательно отражают нормативные требования. Если не было возможности применить определения ICH или ISO, разработаны формулировки для использования их именно в настоящей главе.

Для целей настоящей главы используются понятия, которые означают следующее:

1) "возможность процесса" (capability of a process) - способность процесса создавать продукцию, которая будет соответствовать требованиям к этой продукции. Концепция возможности процесса также определяются при помощи статистических терминов;

2) "высшее руководство" (senior management) - лицо (лица), которое руководит и осуществляет на высшем уровне контроль за деятельностью предприятия или за его отдельной площадкой, а также имеет полномочия и несет ответственность, чтобы задействовать ресурсы предприятия или его отдельной площадки;

3) "деятельность, передаваемая для выполнения другой организации (аутсорсинг)" (out sourced activities) - деятельность, осуществляемая подрядчиком по письменному договору с заказчиком;

4) "инновация" (innovation) - внедрение новых технологий или методологий;

5) "качество" (quality) - степень, в которой совокупность неотъемлемых свойств продукции, системы или процесса соответствует требованиям;

6) "контролируемое состояние" (state of control) - условие, при котором комплекс контрольных мероприятий обеспечивает стабильную эффективность процесса и качество продукции;

7) "корректирующие действие" (corrective action) - действие, направленное на устранение причины выявленного несоответствия или другой нежелательной ситуации. Корректирующее действие осуществляется для предотвращения повторения события;

8) "обратная связь" (feed-back) - модификация или контроль процесса либо системы исходя из их реально полученных результатов или эффективности. Обратную связь можно технически использовать в стратегии контроля процесса и концептуально - в управлении качеством;

9) "планирование качества" (quality planning) - часть управления качеством, направленная на установление целей качества и определение необходимых операционных процессов и соответствующих ресурсов для достижения этих целей;

10) "показатели эффективности" (performance indicators) - измеряемые значения, используемые для количественного выражения целей качества, отражающих эффективность организации, процесса и системы. В некоторых регионах используется термин "метрика эффективности";

11) "политика в области качества" (quality policy) - общие цели и направление деятельности организации относительно качества, которые официально формулируются высшим руководством;

12) "постоянное улучшение" (continual improvement) - постоянная деятельность, направленная на увеличение способности соответствовать требованиям;

13) "предупреждающее действие" (preventive action) - действие, направленное на устранение причин потенциальных несоответствий или других нежелательных ситуаций. Предупреждающее действие осуществляется для предотвращения события;

14) "пространство проектных параметров" (design space) - многомерная комбинация и взаимодействие различных исходных переменных (например, свойств материалов), а также параметров процесса, при которых доказано обеспечение качества;

15) "прямая связь" (feed-forward) - модификация или контроль процесса исходя из их прогнозируемых результатов или эффективности. Прямую связь можно технически использовать в стратегии контроля процесса и концептуально - в управлении качеством ;

16) "реализация продукции" (product realisation) - достижение производства продукции с показателями качества, соответствующими потребностям пациентов, медицинских работников, уполномоченных органов (включая соответствие установленным требованиям), а также внутренних потребителей;

17) "руководство по качеству" (quality manual) - документ, содержащий систему управления качеством, применяемую в организации;

18) "средство улучшения" (enabler) - инструмент или процесс, обеспечивающее средства для достижения цели;

19) "стратегия контроля" (control strategy) - запланированный комплекс мероприятий по контролю, основанный на понимании данной продукции и процесса, и обеспечивающие эффективность процесса и качество продукции. Стратегия контроля включают в себя контроль параметров и характеристик, относящихся к активным фармацевтическим субстанциям, исходному сырью и компонентам лекарственных препаратов, условиям эксплуатации помещений и оборудования, контролю в процессе производства, спецификациям на готовую продукцию, а также связанные методы и частоту проведения мониторинга и контроля;

20) "управление знаниями" (knowledge management) - систематический подход к сбору, анализу, накоплению и распространению информации о продукции, производственных процессах и компонентах;

21) "управление изменениями" (change management) - систематический подход к предложению, оценке, утверждению, внедрению и проверке изменений;

22) "управление рисками для качества" (quality risk management) - систематический процесс для общей оценки, контроля, передачи информации и обзора рисков для качества лекарственных препаратов на протяжении жизненного цикла продукции;

23) "фармацевтическая система качества" (ФСК) (pharmaceutical quality system, PQS) - система управления для направления и контроля фармацевтической компании в отношении качества;

24) "цели качества" (quality objectives) - средства преобразования политики в области качества и стратегий в измеряемую деятельность.

Дополнение № 3
Стандарта надлежащей
производственной практики

Потенциальные возможности улучшения научных и основанных на анализе рисков надзорных подходов

План действий	Потенциальная возможность
1. Соответствовать требованиям Стандарта надлежащей производственной практики	соответствие - обязательно
2.Демонстрировать эффективную фармацевтическую систему качества, включая эффективное использование принципов управления рисками для качества (например, настоящий документ и глава 12 части III Стандарта "Управление рисками для качества").	увеличение использования подходов, основанных на анализе рисков, при проведении инспекций уполномоченными органами
3. Демонстрировать понимание продукции и процесса, включая эффективное использование принципов управления рисками для качества инновационных подходов к процессу (например, документ "Управление валидации рисками для качества" настоящего Стандарта и документ "Фармацевтическая разработка" (ICH Q8).	содействие научно обоснованной оценке фармацевтического качества обеспечение возможности применения внедрение механизмов выдачи разрешения на выпуск в реальном времени
4. Демонстрировать эффективную фармацевтическую систему качества и понимание продукции и процесса, включая эффективное использование принципов управления рисками для фармацевтического качества качества (например, настоящий	увеличение использования подходов, основанных на анализе рисков, при проведении инспекций уполномоченными органами содействие научно-обоснованной оценке

документ, документ "Фармацевтическая	Оптимизация научно обоснованных и
разработка" (ICH Q8) и глава 12 части 13	основанных на анализе рисков процессов
настоящего Стандарта)	изменений, вносимых после регистрации
	лекарственных средств, для извлечения
	максимальной пользы от инноваций и
	постоянного улучшения
	обеспечение возможности применения
	инновационных подходов к процессу валидации
	внедрение механизмов выдачи разрешения на
	выпуск в реальном времени

Настоящий документ отражает потенциальные возможности улучшения подходов, которые могут применяться уполномоченными органами (организациями). Фактический надзорный процесс определяется законодательством.

Дополнение № 4
к Стандарту надлежащей
производственной практики

СХЕМА модели фармацевтической системы качества

738. На схеме показаны основные особенности модели фармацевтической системы качества (далее - ФСК). ФСК охватывает весь жизненный цикл продукции, включая

фармацевтическую разработку, перенос технологии, промышленное производство и прекращение производства.

ФСК расширяет требования Стандарта надлежащей производственной практики, как показано на схеме. Схема также показывает то, что

требования Стандарта распространяются на производство лекарственных препаратов для клинических исследований.

Второй горизонтальный блок иллюстрирует важность ответственности руководства (которая разъясняется в разделе 2 главы III части III Стандарта) в отношении всех этапов жизненного цикла продукции. В следующем за ним горизонтальном блоке приведен перечень элементов ФСК, которые являются опорными для модели ФСК. Эти элементы следует соответственно и пропорционально применять к каждому этапу жизненного цикла продукции, осознавая возможности выявления сфер для постоянного улучшения.

В наборе горизонтальных блоков в нижней части схемы показаны средства улучшения: управление знаниями и управление рисками для качества, которые применяются на протяжении всех этапов жизненного цикла продукции. Эти средства улучшения помогают при достижении целей ФСК в отношении производства продукции, соответствующей своему предназначению, установления и поддержания контролируемого состояния и содействуют постоянному улучшению.

Глава 14. Международные гармонизированные требования сертификации серии. Основные требования

739. В настоящей главе изложены международные гармонизированные требования к содержанию сертификата серии лекарственного средства.

Каждую серию лекарственного средства, в том числе перемещаемую между странами, в которых соблюдаются требования надлежащего производства, сопровождают сертификатом серии, выданным производителем лекарственного средства.

Такой сертификат выдается после полного качественного и количественного анализа всех действующих веществ и иных соответствующих ингредиентов для гарантии того, что качество лекарственного средства соответствует всем требованиям регистрационного досье. Сертификат серии подтверждает, что серия соответствует спецификациям и произведена в соответствии с регистрационным досье. В сертификате приведены подробные спецификации на лекарственное средство, ссылки на аналитические методы, полученные результаты аналитических испытаний, а также содержатся подтверждение того, что записи по производству, упаковке и контролю качества серии проверены и сделан вывод об их соответствии требованиям настоящего Стандарта. Сертификат серии подписан лицом, ответственным за подтверждение того, что серия пригодна к выпуску в реализацию или для поставок (экспорта).

Организация, реализующая лекарственное средство, получают и сохраняют выданный производителем сертификат. По запросу этот сертификат легкодоступен сотрудникам уполномоченных органов. Такой сертификат производителя о соответствии серии может иметь особое значение для того, чтобы не проводит повторный контроль, если это разрешено соответствующими нормативными правовыми актами.

При необходимости такой сертификат также выдается для такой продукции, не являющейся готовым лекарственным препаратом, как промежуточная продукция, нерасфасованная или частично упакованная продукция.

Такой сертификат также выдается на активные фармацевтические субстанции и исследуемые лекарственные препараты, используемые в клинических исследованиях. Рекомендуется использовать терминологию, которая приведена в разделе " Определения" настоящей главы.

Сертификат серии лекарственного средства оформляется на бланке и содержит следующие сведения:

Название продукции

Страна-импортер

Номер регистрационного удостоверения или номер разрешения на проведение клинических исследований

Дозировка (активность)

Лекарственная форма

Размер и тип упаковки

Номер серии

Дата производства

Дата окончания срока годности

Названия, адреса и номера лицензий всех производственных площадок и мест проведения контроля качества

Сертификаты соответствия требованиям Стандарта надлежащей производственной практики для всех площадок, приведенных в пункте 747.

Результаты анализов

Комментарии

Заявление о сертификации

Фамилия и должность (звание) лица, выдавшего разрешение на выпуск серии

Подпись лица, выдавшего разрешение на выпуск серии

Дата подписания

Параграф 1. Пояснения и определения

740. Название продукции

Указывается патентованное название, торговое название или присвоенное название в стране-импортере (в зависимости от того, что применимо). В случае лекарственных препаратов для клинических исследований - номер кода, содержащийся в заявке на клинические исследования.

741. Страна-импортер

Указывается наименование государства, осуществляющего импорт серии лекарственного средства.

Номер регистрационного удостоверения или номер разрешения на проведение клинических исследований

Указывается номер регистрационного удостоверения на лекарственное средство в стране-импортере. Для лекарственных препаратов для клинических исследований - номер разрешения на проведение клинических исследований или ссылка на исследования (при наличии).

Дозировка (активность)

Указываются название и количество в единице лекарственной формы всех активных фармацевтических субстанций (компонентов). В случае лекарственных препаратов для клинических исследований, включая плацебо, способ предоставления такой информации не способствует раскодированию "слепого" исследования.

742. Лекарственная форма

Указывается лекарственная форма (например, таблетки, капсулы, мази).

743. Размер и тип упаковки

Указывается вместимость контейнера и его тип (например, ампулы, флаконы, блистеры и т.п.).

744. Номер серии

Указывается номер серии или номер партии, относящийся к продукции. Уникальная комбинация цифр, букв или символов, идентифицирующая серию, по которой можно проследить историю производства и оптовой торговли серии.

745. Дата производства

Указывается в соответствии с национальными (региональными) требованиями страны-импортера.

746. Дата окончания срока годности

Указывается размещенная на контейнере (этикетке) дата для определения времени, на протяжении которого ожидается, что продукция при ее хранении в требуемых условиях соответствует утвержденным в стране-импортере спецификациям, действующим в течение всего срока годности; после этой даты продукцию применять не следует.

747. Названия, адреса и номера лицензий всех производственных площадок и мест проведения контроля качества. Указываются все производственные площадки, связанные с данным производством, включая упаковку (маркировку) и контроль

качества серии с указанием названия, адреса и номера лицензии. Названия и адреса соответствует указанным в лицензии на производство.

748. Сертификаты соответствия требованиям настоящего Стандарта для всех производственных площадок, указанных в сертификате лекарственного средства.

Указываются номера сертификатов.

749. Результаты анализов

Указываются утвержденные спецификации, все полученные результаты и ссылки на примененные методы (можно привести ссылку на отдельный подписанный и датированный сертификат анализа, который приложен).

750. Комментарии

Указывается какая-либо дополнительная информация, которая полезна для импортера и (или) инспектора, подтверждающего соответствие серии (например, специальные условия хранения или транспортирования).

751. Заявление о сертификации

Заявление охватывает производство, включая упаковку (маркировку) и контроль качества. Используют следующий текст: "Настоящим я подтверждаю, что приведенная выше информация является достоверной и точной. Эта серия продукции произведена (включая упаковку (маркировку) и контроль качества) на вышеуказанной производственной площадке (площадках) в полном соответствии с требованиями Стандарта надлежащей производственной практики и требованиями контроля качества лекарственных средств, а также в соответствии со спецификациями, содержащимися в регистрационном досье страны-импортера или в досье спецификаций на лекарственный препарат в случае лекарственных препаратов для клинических исследований.

Записи по производству, упаковке и анализу проверены, и установлено их соответствие требованиям Стандарта надлежащей производственной практик.

752. Фамилия и должность (звание) лица, выдавшего разрешение на выпуск серии

Указываются фамилия и должность (звание) лица, выдавшего разрешение на выпуск серии. также указываются название и адрес площадки.

753. Подпись лица, выдавшего разрешение на выпуск серии

Указывается подпись лица, выдавшего разрешение на выпуск серии.

754. Дата подписания

Указывается дата подписания сертификата лицом, выдавшим разрешение на выпуск серии.

Словарь эквивалентных терминов, используемых в сертификате серии лекарственного средства

Настоящий словарь не является исчерпывающим.

Действующие вещества - активные фармацевтические субстанции (АФС) (компоненты) (active substances - active pharmaceutical ingredients (constituents)).

Серия - партия (batch - lot).
Лекарственная форма (dosage form - pharmaceutical form).
Производитель (manufacturer - fabricator).
Производство (manufacturing (manufacture) - fabrication).
Лицензия на производство (manufacturing authorisation - establishment license).
Лекарственное средство (medicinal product - pharmaceutical product - drug product).
Контроль качества - испытания (quality control - testing).

Приложение № 1
к Стандарту надлежащей
\производственной практики

Требования к производству стерильных лекарственных средств

Принцип

К производству стерильных лекарственных средств предъявляются особые требования, чтобы свести к минимуму риск контаминации микроорганизмами, частицами и пирогенами. При этом многое зависит от квалификации производственного персонала, его обучения и отношения к работе. Особо важное значение имеет обеспечение качества. При производстве стерильных препаратов необходимо строго придерживаться тщательно разработанных и валидированных способов производства и процедур. Никакая конечная стадия производства или контроль готовой продукции не может рассматриваться как единственное средство обеспечения стерильности или других показателей качества продукции.

Стандарт надлежащей производственной практики не устанавливают детальные методы определения чистоты воздуха, поверхностей и пр. по микроорганизмам частицам. Дополнительную информацию можно получить из других нормативных и технических документов.

Общие требования

1. Стерильную продукцию необходимо производить в чистых зонах, доступ в которые персонала и (или) поступление оборудования, исходного сырья и материалов осуществляются через воздушные шлюзы. В чистых помещениях (зонах) поддерживается уровень чистоты, отвечающий соответствующему стандарту чистоты, в них необходимо подавать воздух, который прошел через фильтры соответствующей эффективности.

2. Различные операции по подготовке компонентов, приготовлению продукции и наполнению следует осуществлять в отдельных зонах (помещениях) внутри чистой зоны (помещения). Технологические операции делятся на 2 категории:

а) при которой продукцию подвергают финишной стерилизации (в первичной упаковке);

б) при которой операции на нескольких или всех стадиях выполняют в асептических условиях.

3. Чистые помещения (зоны) для производства стерильной продукции классифицируются в соответствии с требуемыми характеристиками производственной среды. Каждая производственная операция требует определенного уровня чистоты производственной среды в эксплуатируемом состоянии с целью сведения к минимуму риска контаминации частицами или микроорганизмами продукта или обрабатываемого исходного сырья и материалов.

Для обеспечения соответствия требованиям в "эксплуатируемом состоянии" (состояние при котором чистое помещение (зона) и технологическое оборудование функционируют в требуемом режиме с заданным количеством работающего персонала) эти помещения (зоны) спроектированы так, чтобы обеспечить точно определенный уровень чистоты воздуха в "оснащенном состоянии" (состояние, в котором чистое помещение построено и функционирует, технологическое оборудование полностью укомплектовано, но персонал отсутствует).

Требования к "оснащенному" и "эксплуатируемому" состоянию установливаются для каждого чистого помещения (зоны) или комплекса чистых помещений (зон).

Чистые помещения (зоны) при производстве стерильных лекарственных средств подразделяются на 4 класса:

класс А - локальное помещение (зона) для проведения операций, представляющих высокий риск для качества продукции, например, помещения (зоны) наполнения, укупорки, помещения (зоны), где ампулы флаконы находятся в открытом состоянии и выполняются соединения частей оборудования в асептических условиях. Как правило, такие условия обеспечиваются ламинарным потоком воздуха на рабочем месте. Системы ламинарного потока воздуха обеспечивают равномерную скорость воздуха в диапазоне 0,36 - 0,54 м/с (нормативное значение) в рабочей зоне открытого чистого помещения. Поддержание ламинарности доказано и провалидировано. В закрытых изоляторах и боксах с перчатками допускается использовать однонаправленный поток воздуха с меньшими скоростями;

класс В - помещение (зона), непосредственно окружающее зону класса А, предназначенную для асептического приготовления и наполнения;

классы С и D - чистые помещения (зоны) для выполнения менее критичных стадий производства стерильной продукции.

Классификация чистых помещений (зон)

4. Чистые помещения и чистые зоны следует классифицировать в соответствии с межгосударственным стандартом ГОСТ ИСО 14644-1 "Чистые помещения и связанные с ними контролируемые среды". Подтверждение класса чистоты следует четко

отделять от мониторинга производственной среды при проведении процесса. Максимально допустимая концентрация аэрозольных частиц для каждого класса приведена в таблице 1.

Таблица 1

Помещение(зона)	Максимально допустимое число частиц в 1 куб. м воздуха при размере частиц равном или большем			
	в оснащенном состоянии		в эксплуатируемом состоянии	
	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	не регламентируется	не регламентируется

5. Для подтверждения соответствия классу А минимальный объем отбираемой пробы воздуха не менее 1 куб. м для каждой точки отбора проб. Класс А соответствует классу ИСО 4.8 по показателю предельного количества частиц в воздухе размером ≥ 5,0 мкм. Класс В (в оснащенном состоянии) по количеству аэрозольных частиц соответствует классу ИСО 5 по количеству частиц обоих указанных размеров. Класс С (в оснащенном и эксплуатируемом состояниях) по количеству аэрозольных частиц соответствует классу ИСО 7 и ИСО 8 соответственно. Класс D (в оснащенном состоянии) по количеству аэрозольных частиц соответствует классу ИСО 8. Для подтверждения класса в стандарте ГОСТ ИСО 14644-1 установлена методика, в которой регламентированы как минимальное количество точек для отбора проб, так объем пробы с учетом пределов данного класса для количества частиц наибольшего из указанных размеров, а также метод оценки полученных данных.

6. Для подтверждения класса следует использовать портативные счетчики частиц с короткими трубками для отбора проб из-за относительно высокого уровня осаждения частиц размером ≥ 5,0 мкм в дистанционных системах для отбора проб с длинными трубками.

случае систем однонаправленного потока воздуха следует использовать изокинетические насадки для отбора проб.

7. Подтверждение класса в эксплуатируемом состоянии допустимо проводить во время работы, или при моделировании рабочих операций, или при наполнении питательными средами, как того требует моделирование "наихудшего случая". Указания по проведению испытаний для подтверждения постоянного соответствия заданному классу чистоты приведены в стандарте серии ИСО 14644-2.

Мониторинг чистых помещений (зон)

8. Следует проводить текущий мониторинг чистых помещений (зон) в период их эксплуатации. Точки отбора проб для текущего мониторинга выбирают на основе анализа рисков и результатов, полученных при классификации чистых помещений (зон).

9. Для помещений (зон) класса А мониторинг частиц следует проводить непрерывно на всем протяжении критического процесса, включая сборку оборудования . При надлежащем обосновании исключение составляют процессы с применением загрязняющих веществ, которые могут повредить счетчик частиц или представлять собой опасность (например, живые организмы или радиоактивные вещества). В таких случаях мониторинг следует осуществлять во время обычных операций по настройке оборудования до момента появления риска. Также следует проводить мониторинг во время моделирования операций. В помещениях (зонах) класса А следует проводить мониторинг с такой частотой и при таком объеме отбираемых проб, чтобы можно было зафиксировать все вмешательства, случайные события и любые повреждения системы, а в случае выхода за предел предупреждения можно было поднять тревогу. Допускается, что не всегда возможно продемонстрировать низкие уровни частиц размером ≥ 5,0 мкм непосредственно в месте наполнения в процессе наполнения из-за образования частиц или капель из самого продукта.

10. Рекомендуется, чтобы система мониторинга частиц для помещений (зон) класса А применялась для помещений (зон) класса В, хотя частота отбора проб может быть меньшей. Важность системы мониторинга частиц определяется эффективностью разделения между расположенными рядом зонами классов А и В.

В зонах класса В следует проводить мониторинг с такой частотой и соответствующим объемом отбираемых проб, чтобы можно было зафиксировать изменения уровня контаминации и любые ухудшения работы системы, а в случае выхода за уровень тревоги можно было бы принять экстренные меры.

11. Системы мониторинга аэрозольных частиц могут состоять из независимых счетчиков частиц, из системы последовательно расположенных точек отбора проб, присоединенных трубопроводом к одному счетчику частиц, или объединять эти два подхода. При выборе систем контроля следует учитывать требования к размерам частиц. При использовании удаленных систем отбора проб следует учитывать длину трубок и радиусы изгибов трубок с учетом возможности оседания частиц в трубках. При выборе системы мониторинга следует также учитывать любой риск, исходящий от материалов, используемых в технологическом процессе (например, наличие живых микроорганизмов или радиоактивных лекарственных препаратов).

12. При использовании автоматизированной системы текущего мониторинга объем проб зависит, как правило, от скорости отбора проб используемой системы. Объем проб при текущем мониторинге может отличаться от объема проб при проведении квалификации чистых помещений и чистых зон.

13. В зонах класса A и B мониторинг концентрации частиц размером ≥ 5,0 мкм имеет особое значение, поскольку это является важным инструментом диагностики для раннего выявления несоответствия. Иногда показатели количества частиц размером ≥ 5,0 мкм могут быть ошибочными из-за электронного шума, постороннего света, случайного стечения обстоятельств и т. п. Однако если счетчик последовательно и систематически регистрирует малое число частиц, то это указывает на возможность контаминации, что требует расследования. Такие случаи могут заблаговременно указывать на неисправность системы вентиляции и кондиционирования, установки наполнения или свидетельствовать о нарушении правил во время наладки оборудования или его эксплуатации.

14. Допустимое количество частиц для оснащенного состояния, указанное в таблице 1, достигается после короткого периода восстановления 15 - 20 мин (нормативное значение) при отсутствии персонала после завершения работы.

15. Мониторинг зон классов C и D в эксплуатируемом состоянии следует осуществлять в соответствии с принципами управления рисками для качества. Требования к уровню тревоги и уровню действия будут зависеть от характера выполняемых операций, однако достигнуто рекомендованное значение "периода восстановления".

16. Другие показатели (например, температура и относительная влажность) зависят от продукции и характера выполняемых операций. Эти параметры не влияет на установленные нормативы чистоты.

17. Примеры операций, которые следует выполнять в зонах с разными классами чистоты, приведены в таблице 2 (в соответствии с пунктами 28-35 настоящего Приложения).

Таблица 2

Класс	Для продукции, подлежащей финишной стерилизации (примеры операций (в соответствии с пунктами 28-30 настоящего приложения)
A	наполнение продукции, которую нельзя подвергать риску контаминации
C	приготовление растворов, которые нельзя подвергать риску контаминации; наполнение продукции
D	приготовление растворов и подготовка первичной упаковки, материалов для последующего наполнения

Таблица 3

Класс	Для приготовления в асептических условиях (примеры операций(в соответствии с пунктами 31-35 настоящего приложения)

A	асептическое приготовление и наполнение
C	приготовление растворов, подлежащих фильтрации
D	операции с материалами после мойки

18. При выполнении асептических процессов необходимо часто проводить микробиологический мониторинг с использованием седиментационного и аспирационного методов отбора проб воздуха, отбора проб с поверхностей методом смывов тампоном и с использованием контактных пластин. Методы отбора проб, используемые в эксплуатируемом состоянии, не наносить вред защите зоны. Результаты мониторинга следует учитывать при проведении обзора записей производства серии (досье на серию) для выдачи разрешения на выпуск готовой продукции. После выполнения критических операций следует проводить мониторинг поверхностей и персонала. Следует также проводить дополнительный микробиологический мониторинг вне технологического процесса (например, после валидации систем, очистки и дезинфекции).

19. Рекомендуемые пределы при микробиологическом мониторинге чистых помещений (зон) в эксплуатируемом состоянии приведены в таблице 4.

Таблица 4

Класс	Рекомендуемые пределы микробной контаминации*			
	в воздухе, КОМ/м3	седиментация на чашку диаметром 90 мм, КОЕ за 4 ч * *	контактные пластины диаметром 55 мм, КОЕ/пластина	отпечаток перчатки (5 пальцев), КОЕ/перчатка
A	< 1	< 1	< 1	< 1
B	10	5	5	5
C	100	50	25	-
D	200	100	50	-

_____

* Приведены средние значения.

Отдельные пластины для седиментации могут экспонироваться менее 4 часов.

20. По результатам мониторинга частиц и микроорганизмов установлены соответствующие пределы: уровень тревоги уровень действия. В операционных процедурах описаны корректирующие действия в случае превышения этих пределов.

Изолирующая технология

21. Использование изолирующей технологии сводит к минимуму вмешательство человека в производственных зонах, в результате чего значительно снижается риск микробной контаминации продукции, произведенной в асептических условиях, из производственной среды. На фармацевтическом производстве допускается

использование различных типов изоляторов и передаточных устройств. При этом изолятор и его комплектующие сконструированы таким образом, чтобы в соответствующей зоне обеспечивалось необходимое качество воздуха. Следует учитывать, что изоляторы, изготовленные из разных материалов, в различной степени подвержены повреждению изоляции и разгерметизации. Допускается использование различных передаточных устройств: от конструкций с одинарной или двойной дверью до полностью герметизированных систем, включающих устройства для стерилизации.

22. Передача материалов внутрь и наружу изолятора является одним из основных потенциальных источников контаминации. Как правило, пространство внутри изолятора является ограниченной зоной для проведения операций, представляющих высокие риски для качества продукции. Допускается, что в рабочей зоне всех таких устройств может отсутствовать ламинарный поток воздуха.

23. Требования к чистоте воздуха в среде, окружающей изолятор, зависят от конструкции изолятора и его назначения. Чистоту этой среды следует контролировать, и для асептического производства она не ниже класса чистоты D.

24. Изоляторы могут быть введены в эксплуатацию только после проведения соответствующей валидации. Валидация учитывает все критические факторы изолирующей технологии (например, качество воздуха внутри и снаружи изолятора, порядок дезинфекции изолятора, процессы передачи и целостность изолятора).

25. Необходимо проводить непрерывный мониторинг, включающий в себя частые испытания герметичности изолятора и узлов "перчатки - рукава".

Технология "выдувание - наполнение - герметизация"

26. Устройство для "выдувания-наполнения-герметизации" представляет собой устройство специальной конструкции, где в одном автоматическом комплексе в течение одного непрерывного технологического цикла из термопластичного гранулята формируются упаковки, которые наполняются продуктом и герметизируются. Устройство для "выдувания - наполнения - герметизации", используемое асептическом производстве и имеющее зону класса А с эффективным потоком воздуха, может быть установлено, по крайней мере, в зоне класса С при условии использования одежды, применяемой в зонах классов А и (или) В. Производственная среда в оснащенном состоянии соответствует установленным нормативам по частицам и микроорганизмам, а в эксплуатируемом состоянии - только по микроорганизмам. Устройство для " выдувания - наполнения - герметизации", используемое в производстве продукции, подлежащей финишной стерилизации, устанавливается по крайней мере в зоне класса D.

27. Учитывая особенности технологии "выдувание - наполнение - герметизация", необходимо обращать особое внимание на:

конструкцию и квалификацию оборудования;

валидацию и воспроизводимость процессов "очистка на месте" и "стерилизация на месте";

пространство чистого помещения, которое является производственной средой для размещенного там оборудования;

обучение операторов и их одежду;

действия в критической зоне оборудования, включая выполнение подсоединений и сборки в асептических условиях до начала наполнения.

Продукция, подвергаемая финишной стерилизации

28. Подготовка компонентов первичной упаковки и других материалов и производство большинства видов продукции проводятся в производственной среде по крайней мере класса D, чтобы обеспечить достаточно низкий уровень рисков контаминации частицами и микроорганизмами, подходящий для фильтрации и стерилизации.

Если микробная контаминация представляет высокие или особенные риски для продукции (например, когда продукция является хорошей питательной средой для роста микроорганизмов, либо ее стерилизации предшествует длительный период времени, либо технологический процесс ведется по большей части в открытых емкостях), приготовление следует осуществлять в производственной среде класса С.

29. Наполнение продуктами, подлежащими финишной стерилизации, проводится в производственной среде, по крайней мере, класса С.

30. При повышенном риске контаминации продукта от производственной среды (например, если операции наполнения проходят медленно или упаковки имеют широкое горло, или их необходимо держать открытыми более нескольких секунд до герметизации) наполнение проводится в зоне класса А с производственной средой, по крайней мере, класса С. Приготовление и фасовку мазей, кремов, суспензий и эмульсий перед финишной стерилизацией необходимо, как правило, осуществлять в производственной среде класса С.

Асептическое производство

31. Операции с компонентами первичной упаковки и другими материалами после мойки проводится в производственной среде, по крайней мере, класса D. Обработку стерильного исходного сырья и компонентов, если в дальнейшем не предусмотрена стерилизация или стерилизующая фильтрация, осуществляют в рабочей зоне класса А с производственной средой класса В.

32. Приготовление растворов, которые в ходе технологического процесса подлежат стерилизующей фильтрации, проводится в производственной среде класса С. Если стерилизующая фильтрация не проводится, то подготовку материалов и производство продукции необходимо осуществлять в рабочей зоне класса А с производственной средой класса В.

33. Проводить обработку и наполнение продукции, приготовленной в асептических условиях, следует в рабочей зоне класса А с производственной средой класса В.

34. Передачу (транспортировку) не окончательно укупоренных первичных упаковок с продукцией (например, лиофилизированной) до завершения процесса укупорки необходимо осуществлять в зоне класса А, находящейся в производственной среде класса В, или в герметичных передаточных контейнерах в производственной среде класса В.

35. Приготовление и наполнение стерильных мазей, кремов, суспензий и эмульсий необходимо осуществлять в зоне класса А, находящейся в производственной среде класса В, если продукция находится в открытых емкостях и в дальнейшем не подвергается стерилизующей фильтрации.

Персонал

36. В чистых помещениях (зонах) допускается нахождение только минимально необходимого количества персонала; что особенно важно для асептического производства. Проверки и контрольные операции следует проводить, по возможности, находясь за пределами чистых помещений (зон).

37. Весь персонал (в том числе персонал, занятый очисткой и техническим обслуживанием), работающий в чистых помещениях (зонах), проходит регулярное обучение по вопросам надлежащего производства стерильной продукции, включая вопросы гигиены и основы микробиологии. Если необходимо, чтобы посторонние сотрудники, не прошедшие такого обучения (например, работающие по контракту строители или наладчики оборудования), находились в чистом помещении, то они подробно проинструктированы, и за ними установлено строгое наблюдение.

38. Вход в помещения (зоны) стерильного производства персонала, работающего с сырьем из тканей животных или культурами микроорганизмов, которые не используются в текущем технологическом процессе, не допускается, если персоналом не соблюдены четко установленные процедуры в отношении входа в помещения (зоны) стерильного производства.

39. Необходимо выполнять требования к личной гигиене и чистоте. Персонал, занятый в производстве стерильных лекарственных средств, проинструктирован о необходимости сообщения любых обстоятельствах, которые могут быть причиной распространения аномального количества или видов контаминантов. При возникновении таких обстоятельств необходимы периодические медицинские осмотры сотрудников. Действия, которые необходимо предпринять в отношении персонала, который может стать источником микробной контаминации, определяются специально назначенным компетентным лицом.

40. В чистых зонах запрещается носить наручные часы и ювелирные украшения, а также использовать косметику.

41. Переодеваться и мыться необходимо в соответствии с инструкциями, принятыми в форме письменного документа и разработанными так, чтобы свести к минимуму риск контаминации одежды для работы в чистых зонах или внесения контаминантов в чистые зоны.

42. Одежда и ее качество соответствуют технологическому процессу и классу рабочей зоны. Ее нужно носить так, чтобы обеспечить защиту продукции от контаминации.

43. Для работы в чистых помещениях (зонах) класса D волосы, борода и усы (при наличии) персонала закрыты, носят обычный защитный костюм и соответствующую обувь или бахилы. Приняты соответствующие меры для предотвращения любой контаминации чистой зоны извне.

Для работы в чистых помещениях (зонах) класса С волосы, борода и усы (при наличии) закрыты, носят комбинезон или брючный костюм, плотно облегающий запястья и имеющий высокий воротник, а также соответствующую обувь или бахилы. От одежды и обуви практически не отделяются волокна или частицы.

Для работы в чистых помещениях (зонах) классов А или В головной убор полностью закрывает волосы, а также бороду и усы (при наличии) и вставлен в воротник костюма, на лице следует носить маску для предотвращения распространения капелек, а также следует носить соответствующим образом простерилизованные и неопудренные резиновые или пластиковые перчатки и простерилизованную или продезинфицированную обувь. Нижние края штанин заправлены внутрь обуви, а рукава одежды - в перчатки. Защитная одежда практически не выделяют волокон или частиц и задерживают частицы, отделяющиеся от тела.

44. Уличную одежду запрещается вносить в комнаты для переодевания, которые ведут в помещения классов В и С. Каждый сотрудник в зоне классов А и В обеспечен чистой стерильной (простерилизованной или прошедшей соответствующую санитарную обработку) защитной одеждой на каждую рабочую смену. Перчатки во время работы необходимо регулярно дезинфицировать. Маски и перчатки необходимо менять, по крайней мере, каждую смену.

45. Одежду для чистых помещений необходимо очищать и обрабатывать таким образом, чтобы она впоследствии не становилась причиной контаминации. Эти операции следует выполнять в соответствии с письменными инструкциями. Для подготовки такой одежды желательно иметь отдельные прачечные. Неправильная обработка одежды повреждает волокна ткани, что увеличивает риск отделения частиц.

Помещения

46. В чистых зонах все открытые поверхности гладкие, непроницаемые и неповрежденные, чтобы свести к минимуму образование и накопление частиц или микроорганизмов, а также позволяют многократно применять моющие и, при необходимости, дезинфицирующие средства.

47. Для уменьшения накопления пыли и облегчения уборки в помещениях нет не поддающихся очистке углублений и нет выступающих краев, полок, шкафов и оборудования. Двери сконструированы без углублений, недоступных для очистки; раздвижные двери не используют.

48. Подвесные потолки герметичные с целью предотвращения попадания контаминантов из пространства над ними.

49. Монтаж трубопроводов, воздуховодов и другого оборудования следует выполнять так, чтобы не было углублений и незакрытых отверстий, а также отсутствовали поверхности, не доступные для очистки.

50. Запрещается устанавливать раковины и сливы в зонах классов А или В, используемых для асептического производства. В других зонах следует предусматривать разрыв струи между оборудованием и канализационной трубой (воронкой). Стоки в полу в чистых помещениях с более низким классом чистоты обеспечены сифонами или гидрозатворами для предотвращения обратного потока.

51. Помещения для переодевания сконструированы как воздушные шлюзы и используются для обеспечения физического разделения разных этапов смены одежды и сводить к минимуму контаминацию защитной одежды микроорганизмами и частицами. Они эффективно обдуваются отфильтрованным воздухом. Зона перед выходом из помещения для переодевания в оснащенном состоянии тот же класс чистоты, что и помещение (зона), в которую она ведет. В некоторых случаях для входа в чистые помещения (зоны) и выхода из них целесообразно иметь отдельные помещения для переодевания. Как правило, устройства для мытья рук расположены внутри комнат для переодевания недалеко от входа в них.

52. Обе двери воздушного шлюза не могут быть открыты одновременно. Для предотвращения одновременного открывания более одной двери работает блокировочная система или система визуального и (или) звукового предупреждения.

53. Подача отфильтрованного воздуха поддерживает положительный перепад давления относительно производственных зон более низким классом при всех рабочих условиях, а воздушный поток эффективно обтекать зону. Смежные помещения с разными классами чистоты имеет разницу в давлении 10 - 15 Па (нормативное значение). Особое внимание следует уделяет защите помещения (зоны) наибольших рисков для качества продукции, то есть производственной среде, непосредственному влиянию которой подвергается продукция или очищенные компоненты, контактирующие продукцией. Допускаются разные варианты в отношении подачи воздуха и перепада давлений, которые могут потребоваться из-за присутствия некоторых материалов (например, патогенных, высокотоксичных, радиоактивных материалов или живых вирусов, или бактериальных материалов, или препаратов из них). Для некоторых операций может быть необходима деконтаминация помещений и оборудования и обработка воздуха, удаляемого из чистого помещения (зоны).

54. Следует наглядно продемонстрировать, что направление воздушных потоков не представляет рисков для контаминации продукта, например, следует удостовериться, что в помещение (зону), представляющее наибольшие риски для качества продукта, с воздушным потоком не поступают частицы, источниками выделения которых являются обслуживающий персонал, выполняемая операция или оборудование.

55. Следует предусмотреть систему аварийного оповещения об отказе системы вентиляции. Если разница в давлении между двумя помещениями является критичной, между ними необходимо установить датчики перепада давления. Значения перепада давления необходимо регулярно записывать или оформлять документально иным способом.

Оборудование

56. Не допускается, чтобы через перегородку, отделяющую помещение (зону) класса А или В от производственной зоны с более низкой чистотой воздуха, проходила лента конвейера, за исключением случаев, когда сама лента подвергается непрерывной стерилизации (например, в стерилизационном туннеле).

57. Насколько это возможно практически, оборудование, фитинги (места соединения) и зоны обслуживания спроектированы установлены таким образом, чтобы работы с оборудованием, его техническое обслуживание и ремонт можно было проводить снаружи чистого помещения (зоны). Если необходима стерилизация, то она проведена после максимально полной сборки оборудования.

58. Если техническое обслуживание оборудования было проведено внутри чистого помещения (зоны) и необходимые нормы чистоты и (или) асептики были нарушены во время этой работы, то помещение (зона) очищено, продезинфицировано и (или) простерилизовано (в зависимости от того, что подходит) до возобновления процесса.

59. Установки для подготовки воды и системы ее распределения следует проектировать, конструировать и эксплуатировать так, чтобы обеспечить надежное обеспечение водой соответствующего качества. Их нельзя эксплуатировать сверх проектной мощности. Воду для инъекций необходимо производить, хранить и распределять таким образом, чтобы предотвратить рост микроорганизмов, например, за счет ее постоянной циркуляции при температуре выше 70 °С.

60. Такое оборудование, как стерилизаторы, системы обработки и фильтрации воздуха, воздушные и газовые фильтры, системы обработки, получения, хранения и распределения воды, подлежат валидации и плановому техническому обслуживанию. На его повторное введение в эксплуатацию выдано разрешение.

Санитария

61. Санитарная обработка чистых помещений (зон) имеет особо важное значение. Помещения (зоны) необходимо тщательно очищать в соответствии с инструкцией, принятой в форме письменного документа.

В случае проведения дезинфекции следует применять несколько типов дезинфицирующих средств. Для выявления развития резистентных штаммов микроорганизмов следует проводить регулярный контроль.

62. Моющие и дезинфицирующие средства необходимо контролировать в отношении микробиологической чистоты. Их растворы следует держать в предварительно очищенных контейнерах (таре) и хранить лишь на протяжении установленных сроков, за исключением тех растворов, которые простерилизованы. Моющие и дезинфицирующие средства, используемые в помещениях (зонах) классов А и В, перед использованием стерильными.

63. Для снижения микробной контаминации в недоступных местах может быть полезна фумигация чистых помещений (зон).

Технологический процесс

64. На всех стадиях производства, в том числе на стадиях, предшествующих стерилизации, необходимо принимать меры, сводящие к минимуму контаминацию.

65. Не допускается производство лекарственных средств микробиологического происхождения или их фасовка (наполнение контейнеров) в помещениях, используемых для производства других лекарственных средств. Вакцины, содержащие убитые микроорганизмы или бактериальные экстракты, после инактивации могут быть расфасованы в тех же помещениях (зонах), что и другие стерильные лекарственные средства.

66. Валидация процессов, проводимых в асептических условиях, включает моделирование процесса с использованием питательной среды (наполнение питательными средами). Питательную среду следует выбирать с учетом лекарственной формы лекарственного препарата, а также селективности, прозрачности, концентрации и пригодности питательной среды для стерилизации.

67. Моделирование процесса наиболее точно имитирует серийный процесс асептического производства и включает в себя его последовательные критические стадии. Также учитывается различные вмешательства, которые могут возникнуть во время обычного производственного процесса, а также ситуации "наихудшего случая".

68. Моделирование процесса при первоначальной валидации включает 3 последовательных удовлетворительных испытания для каждой смены операторов. В дальнейшем их следует повторяют через установленные промежутки времени, а также после любого существенного изменения в системе вентиляции и кондиционирования воздуха, оборудовании, процессе или количестве смен. Как правило, моделирующие процесс испытания следует повторять 2 раза в год для каждой смены операторов и каждого процесса.

69. Количество контейнеров (первичных упаковок), предназначенных для фасовки питательных сред, достаточным, чтобы обеспечить достоверную оценку. В случае небольших серий количество контейнеров для фасовки питательных сред как минимум

соответствовать размеру серии продукции. Необходимо стремиться к отсутствию роста микроорганизмов, при этом следует применять такие нормы:

а) в случае наполнения менее 5 000 единиц продукции, нет ни одной контаминированной единицы;

b) в случае наполнения от 5 000 до 10 000 единиц продукции:

наличие 1 контаминированной единицы является основанием для расследования причин и повторной фасовки питательных сред;

наличие 2 контаминированных единиц является основанием для расследования причин и повторной валидации;

в) в случае наполнения свыше 10 000 единиц:

наличие 1 контаминированной единицы является основанием для расследования причин;

наличие 2 контаминированных единиц является основанием для расследования причин и повторной валидации.

70. При любом количестве первичных упаковок с питательной средой периодические случаи обнаружения микробной контаминации могут указывать на наличие небольших уровней контаминантов, расследуется. При обнаружении значительной микробной контаминации следует рассмотреть возможное влияние на стерильность серий, выпущенных после проведения последних успешных испытаний наполнением питательными средами.

71. Необходимо обеспечить условия, при которых любая валидация не создает риска для технологических процессов.

72. Источники водоснабжения, оборудование для подготовки воды и приготовленная вода подлежат регулярному мониторингу на наличие химических и биологических контаминантов и, при необходимости, на наличие эндотоксинов. Результаты мониторинга и любых предпринятых действий следует оформлять документально.

73. В чистых помещениях (зонах), особенно в ходе процесса асептического производства, деятельность персонала минимальной, а его передвижение методическим и контролируемым во избежание избыточного выделения частиц и микроорганизмов, обусловленного повышенной двигательной активностью. Температура и влажность производственной среды не очень высокие, чтобы не создавать дискомфорта с учетом свойств используемой одежды.

74. Микробная контаминация исходного сырья и материалов минимальная. Спецификации на них включают в себя требования к микробиологической чистоте.

75. В чистых помещениях (зонах) необходимо сводить к минимуму наличие контейнеров и материалов, от которых возможно отделение волокон.

76. Следует принимать меры по предотвращению контаминации готовой продукции частицами.

77. По окончании процесса очистки компонентов, контейнеров и оборудования с ними следует обходиться так, чтобы не происходила их повторная контаминация.

78. Интервалы времени между мойкой, сушкой и стерилизацией компонентов, контейнеров и оборудования, а также между их стерилизацией и последующим использованием минимальные и имеют ограничение по времени, соответствующее условиям хранения.

79. Время между началом приготовления раствора и его стерилизацией или стерилизующей фильтрацией минимальные. Для каждого вида продукции устанавливают максимально допустимое время с учетом его состава и установленного порядка хранения.

80. Перед стерилизацией необходимо контролировать уровень микробной контаминации. Установлены рабочие границы контаминации непосредственно перед стерилизацией, которые соотносятся с эффективностью используемого метода. Уровень микробной контаминации следует количественно определять для каждой серии продукции, наполненной в асептических условиях, и для каждой серии продукции, подвергаемой финишной стерилизации. Если для лекарственных препаратов, подвергаемых финишной стерилизации, установлены более жесткие параметры стерилизации, уровень микробной контаминации можно контролировать только через соответствующие интервалы времени согласно графику. В случае систем выпуска по параметрам определение микробной контаминации следует проводить для каждой серии и рассматривать как испытание в процессе производства. При необходимости следует контролировать уровень эндотоксинов. Все растворы, особенно инфузионные жидкости большого объема, необходимо подвергать стерилизующей фильтрации по возможности непосредственно перед наполнением.

81. Компоненты, контейнеры, оборудование и любые другие предметы, необходимые в чистом помещении (зоне), при работе в асептических условиях, простерилизованы и переданы туда через вмонтированный в стену проходной стерилизатор с двусторонним доступом или иным способом, предотвращающим контаминацию. Негорючие газы проходят через фильтры, задерживающие микроорганизмы.

82. Эффективность любого нового процесса подтверждена при валидации, которую необходимо регулярно повторять в соответствии с планом, учитывающим график эксплуатации, а также при любом значительном изменении в процессе или оборудовании.

Стерилизация

83. Все процессы стерилизации проходят валидацию. Особое внимание необходимо , если применяемый метод стерилизации не описан в действующем издании соответствующей фармакопеи или используется для продукта, не являющегося простым водным или масляным раствором. Предпочтительным является метод

термической стерилизации. В любом случае метод стерилизации соответствовует лицензии на производство и регистрационному досье.

84. Перед выбором любого процесса стерилизации необходимо продемонстрировать с помощью физических измерений и, если возможно, биологических индикаторов, что он подходит для данной продукции и эффективен для достижения необходимых условий стерилизации во всех частях каждого типа загрузки. Валидацию процесса необходимо повторять через установленные графиком промежутки, но не реже 1 раза в год, а также всегда в случае внесения существенных изменений в оборудование. Необходимо хранить записи результатами.

85. Для эффективной стерилизации весь материал в целом подвергнут необходимой обработке, а процесс организован таким образом, чтобы гарантировать, что должная эффективность будет достигнута.

86. Для всех процессов стерилизации разработаны и проходят валидацию способы загрузки.

87. Применение биологических индикаторов рассматривают только как дополнительный метод контроля стерилизации. Биологические индикаторы необходимо хранить и использовать в соответствии с инструкциями производителя, а их качество контролировать методами позитивного контроля. В случае использования биологических индикаторов необходимо принять строгие меры, предотвращающие микробную контаминацию от самих индикаторов.

88. Следует четко определить меры, обеспечивающие разделение продукции, прошедшей и не прошедшей стерилизацию. На каждой корзине, лотке или другой емкости для продукции или компонентов четкая этикетка с наименованием материала, номером серии и указанием, прошел этот материал стерилизацию или нет. При необходимости могут быть использованы такие индикаторы, как автоклавная лента, для указания того, прошла ли серия (или часть серии) процесс стерилизации, однако они не дают достоверного подтверждения того, серия действительно стерильна.

89. Для каждого цикла стерилизации необходимо составлять записи. Они утверждены, что является частью процедуры выдачи разрешения на выпуск серии.

Термическая стерилизация

90. Каждый цикл термической стерилизации записан виде диаграммы в координатах времени и температуры в достаточно большом масштабе или зарегистрирован с помощью другого соответствующего оборудования, имеющего необходимую правильность и точность. Место расположения температурных датчиков, используемых для контроля и (или) записи, определено во время валидации и в случае необходимости также проверено с помощью другого независимого температурного датчика, расположенного в том же месте.

91. Допускается использовать химические и биологические индикаторы, но они не заменяют проведение физических измерений.

92. Предусмотрено достаточное время, чтобы весь объем загрузки достиг необходимой температуры до того, как будет начат отсчет времени стерилизации. Этот период определен для каждого типа стерилизуемой загрузки.

93. После завершения высокотемпературной фазы цикла термической стерилизации приняты меры предосторожности, предотвращающие контаминацию простерилизованной загрузки во время охлаждения. Любая охлаждающая жидкость или газ, контактирующие с продукцией, простерилизованы, кроме случаев, когда возможность использования негерметичных упаковок исключена и приведены соответствующие доказательства.

Стерилизация паром

94. При стерилизации паром следует контролировать температуру и давление. Как правило, средства управления независимы от средств контроля и записывающих устройств. Если для этой цели используются автоматические системы управления и контроля, они проходят валидацию, чтобы гарантировать их соответствие требованиям к критическому процессу. Нарушения в ходе процесса регистрируется системой и находиться под надзором оператора.

В ходе процесса стерилизации показания независимого датчика температуры следует постоянно сверять с данными диаграммы записывающего устройства. Для стерилизаторов, имеющих сток в дне камеры, может возникнуть необходимость регистрации температуры в этой точке в течение всего цикла стерилизации. Если в цикл стерилизации входит этап вакуумирования, то проверки камеры на герметичность следует проводить с установленной частотой.

95. Стерилизуемые предметы, не находящиеся в герметичных упаковках, завернуты в материал, пропускающий воздух и пар, но предотвращающий повторную контаминацию этих предметов после стерилизации. Необходимо обеспечить контакт всех частей загрузки со стерилизующим агентом при заданных температуре и времени.

96. Необходимо обеспечить, чтобы для стерилизации применялся пар надлежащего качества, не содержащий такого количества примесей, которое могло бы вызывать контаминацию продукции или оборудования.

Сухожаровая стерилизация

97. При сухожаровой стерилизации предусмотрены циркуляция воздуха внутри камеры и поддержание избыточного давления для предотвращения попадания внутрь нее нестерильного воздуха. Любой поступающий внутрь воздух проходить через фильтры высокой эффективности (HEPA-фильтр). Если стерилизация предусматривает устранение пирогенов, то как часть валидации проведены испытания с преднамеренным использованием эндотоксинов.

Радиационная стерилизация

98. Радиационную стерилизацию используют главным образом для стерилизации термочувствительных материалов и продукции. Многие лекарственные средства и

некоторые упаковочные материалы чувствительны к ионизирующему излучению, следовательно, этот метод допустим только тогда, когда было экспериментально подтверждено отсутствие вредного влияния на продукцию. Как правило, облучение ультрафиолетовым излучением не является приемлемым методом стерилизации.

99. Во время процесса радиационной стерилизации проводится измерение поглощенной дозы ионизирующего излучения. Для этого следует использовать дозиметры, показания которых не зависят от используемой мощности дозы излучения, но которые обеспечивают количественную регистрацию дозы излучения, поглощенную самой продукцией. Дозиметры размещаются среди загрузки в достаточном количестве и на достаточно близком расстоянии друг от друга, чтобы гарантировать наличие дозиметров во всех местах, подвергаемых облучению. Пластмассовые дозиметры следует применять лишь в пределах срока действия их калибровки. Показания дозиметров необходимо снимать в течение короткого отрезка времени после облучения .

100. В качестве средства дополнительного контроля могут использоваться биологические индикаторы.

101. Процедуры валидации гарантируют, что влияние разной плотности укладки стерилизуемой продукции учтено.

102. Процедуры обращения с материалами предотвращают перепутывание между облученными и необлученными материалами. На каждую упаковку наносятся чувствительные к излучению цветовые индикаторы, чтобы различать упаковки, прошедшие и не прошедшие облучение.

103. Суммарная поглощенная доза излучения набранная в течение времени, отведенного на процесс стерилизации.

Стерилизация оксидом этилена

104. Метод стерилизации оксидом этилена может быть использован только тогда, когда невозможно использование другого способа. Вовремя валидации процесса, отсутствует повреждающее влияние на продукцию, а предусмотренные для дегазации условия и время таковы, что количество остаточного газа и продуктов реакции будет находиться в допустимых пределах, установленных для данного вида продукции или материала.

105. Существенное значение имеет непосредственный контакт между газом и микроорганизмами. Следует принять меры предосторожности от включения микроорганизмов в материал (например, в кристаллы или высушенный белок). Вид и количество упаковочных материалов могут существенно повлиять на процесс.

106. Перед обработкой газом обеспечивается соответствие влажности и температуры материалов требованиям процесса. Требуемое для этого время, по возможности, минимальное.

107. Каждый цикл стерилизации контролируется с помощью соответствующих биологических индикаторов, необходимое количество которых равномерно распределено по всей загрузке. Полученная при этом информация составляет часть записей, относящихся к серии (досье на серию) готовой продукции.

108. Для каждого цикла стерилизации оформляются записи с указанием времени полного завершения цикла, давления, температуры и влажности в камере во время процесса, а также концентрации и общего количества использованного газа. Давление и температуру следует регистрировать на протяжении всего цикла на диаграмме. Эти записи составляют часть записей, относящихся серии (досье на серию) готовой продукции.

109. Загрузку после стерилизации следует хранить под контролем в условиях вентиляции, чтобы обеспечить снижение содержания остаточного газа и продуктов реакции до установленного предела. Этот процесс проходит валидацию.

Фильтрация лекарственных средств, которые не могут быть простерилизованы в окончательной упаковке

110. Проведение стерилизующей фильтрации не является достаточным условием стерилизации, если возможно проведение стерилизации продукции в окончательной упаковке. Предпочтительным является метод стерилизации паром. Если продукция не может быть простерилизована в окончательной упаковке, то растворы или жидкости могут быть профильтрованы через стерильный фильтр с номинальным размером пор 0,22 мкм (или менее) или через фильтр с аналогичной способностью задерживать микроорганизмы в предварительно простерилизованные контейнеры (упаковки). Такие фильтры могут удалять большинство бактерий и плесневых грибов, но не все вирусы или микоплазмы. Поэтому рассматривается возможность дополнения процесса фильтрации термической обработкой определенной степени.

111. В связи с тем, что при стерилизующей фильтрации по сравнению с другими процессами стерилизации существует потенциальный дополнительный риск, непосредственно перед фасовкой рекомендуется повторная фильтрация через дополнительный стерилизующий фильтр, задерживающий микроорганизмы. Последнюю стерилизующую фильтрацию необходимо осуществлять как можно ближе к месту фасовки.

112. Следует использовать фильтры с минимальным отделением волокон.

113. Перед использованием стерилизующего фильтра и сразу после его использования следует проверять его целостность таким методом, как "точка пузырька ", методом диффузионного потока или испытанием под давлением. При валидации следует определять время, необходимое для фильтрации раствора заданного объема, и перепад давлений на фильтре, любые существенные отклонения от этих параметров во время текущего производства следует регистрировать и исследовать. Результаты проверок включены в состав записей, относящихся к серии (досье на серию) продукции

. Сразу после использования следует подтверждать целостность критических газовых воздушных фильтров. Целостность других фильтров необходимо подтверждать через соответствующие интервалы времени.

114. Не допускается использовать один и тот же фильтр в течение более одного рабочего дня, за исключением случаев, когда возможность более длительного его использования подтверждена валидацией.

115. Фильтр не оказывает влияние на продукцию, задерживая ее ингредиенты или выделяя в нее какие-либо вещества.

Окончание процесса производства стерильной продукции

116. Частично укупоренные флаконы после завершения лиофильного высушивания находяться в зоне класса А до их полного укупоривания пробкой.

117. Контейнеры (первичные упаковки) укупорены соответствующими способами, которые прошли валидацию. При использовании метода запайки, например, стеклянных или пластмассовых ампул, вся продукция подлежит 100%-ному контролю на целостность. В других случаях контроль целостности продукции проводится установленными методами.

118. Система укупоривания флаконов, наполненных в асептических условиях, не является полностью целостной до тех пор, пока на укупоренном пробкой флаконе не будет обжат (закатан) алюминиевый колпачок (крышка). В связи с этим обжим колпачка после укупоривания пробкой следует выполнять как можно раньше.

119. Поскольку при обжиме колпачков может выделяться большое количество механических частиц, оборудование для обжима следует размещать отдельно и снабжать его системой вытяжки воздуха.

120. Обжим колпачков на флаконах может проводиться как часть асептического процесса с использованием простерилизованных колпачков или в условиях чистого помещения вне асептической зоны. В последнем случае флаконы защищены зоной класса А, пока не покинут асептическую зону, и в дальнейшем укупоренные пробками флаконы защищены путем подачи чистого воздуха класса А, пока на них не будут обжаты колпачки.

121. Флаконы без пробки или со смещенной пробкой следует удалять до обжима колпачков. Если при обжиме колпачков необходимо вмешательство человека, следует использовать соответствующую технологию для исключения прямого контакта с флаконами и минимизации микробной контаминации.

122. Эффективным средством защиты могут быть барьеры или изоляторы, ограничивающие доступ в рабочую зону, обеспечивающие требуемые условия и сводящие к минимуму прямой доступ человека к операции обжима.

123. Первичные упаковки, герметизированные под вакуумом (вакуумные упаковки) , проверяются на сохранение вакуума после заранее определенного промежутка времени.

124. Первичные упаковки с продукцией для парентерального введения необходимо проверять индивидуально (поштучно) на наличие посторонних включений или других несоответствий по качеству. Визуальный контроль следует проводить при установленных уровнях освещенности и фоне рабочего поля. Следует регулярно проверять зрение операторов, выполняющих визуальный контроль (если операторы используют очки, то проверка зрения проводится в очках). В ходе визуального контроля продукции рекомендуется достаточно часто организовывать перерывы в работе операторов. При использовании других методов контроля процесс контроля необходимо валидировать, состояние оборудования следует периодически проверять. Результаты визуального контроля оформлены документально.

Контроль качества

125. Испытание готовых продуктов на стерильность необходимо рассматривать только как завершающий этап в серии контрольных мероприятий, гарантирующих стерильность. Методика испытания на стерильность валидирована для каждого продукта.

126. В случаях если получено разрешение на выпуск стерильной продукции по параметрам, предусмотренным системой выпуска по параметрам согласно приложению № 17 Стандарта надлежащей производственной практики, следует уделить особое внимание валидации и контролю всего технологического процесса.

127. Выборка образцов продукции, которые были отобраны для проведения испытания на стерильность, репрезентативная для всей серии и обязательно включает образцы, отобранные из тех частей серии, для которых предполагается наибольший риск контаминации, например:

a) для продуктов, наполненных в асептических условиях, образцы включают контейнеры (первичные упаковки), в которые происходило наполнение в начале и в конце производства серии, а также после любого значительного вмешательства;

b) для продуктов, прошедших термическую стерилизацию в окончательной упаковке, уделено внимание отбору проб из потенциально самых холодных частей загрузки.

Приложение № 2
Стандарта надлежащей
производственной практики

Требования производству биологических (в том числе иммунобиологических) активных фармацевтических субстанций и лекарственных препаратов для медицинского применения

Область применения

Технология производства биологических (в том числе иммунобиологических) активных фармацевтических субстанций и лекарственных препаратов для медицинского применения (далее - биологические активные фармацевтические

субстанции и лекарственные препараты) является критическим фактором, определяющим соответствующий регуляторный контроль. Поэтому активные фармацевтические субстанции и лекарственные препараты могут быть определены как биологические в значительной мере исходя из технологии их производства. Настоящее приложение служит руководством для всего спектра биологических активных фармацевтических субстанций и биологических лекарственных препаратов.

Настоящее приложение разделено на две основные части:

a) часть A содержит дополнительные правила производства биологических активных фармацевтических субстанций и лекарственных препаратов, начиная с контроля посевных культур и банков клеток и заканчивая заключительными операциями и проведением испытаний;

b) часть B содержит дополнительное руководство для отдельных типов биологических активных фармацевтических субстанций и лекарственных препаратов.

Настоящее приложение наряду с некоторыми другими приложениями содержит указания, дополняющие части I и II Стандарта надлежащей производственной практики. Область применения настоящего приложения содержит следующие аспекты:

a) стадия производства: до того момента, пока биологические активные фармацевтические субстанции не станут стерильными, основным документом для них является часть II Стандарта надлежащей производственной практики Стандарт для последующих стадий производства биологических лекарственных препаратов содержатся в части I Стандарта надлежащей производственной практики;

b) вид продукции: настоящее приложение является руководящим документом для всего спектра биологических лекарственных препаратов.

Указанные аспекты представлены в таблице, которая является только иллюстративной и не предназначена для точного описания области применения настоящего приложения. Так же, как и в соответствующей таблице в части II Стандарта надлежащей производственной практики, уровень требований усиливается по мере перехода от ранних к поздним стадиям производства биологических активных фармацевтических субстанций, однако принципы Стандарта надлежащей производственной практики соблюдаются всегда. Включение некоторых ранних стадий производства в область применения настоящего приложения не подразумевает, что эти стадии будут подлежать регулярным проверкам уполномоченными органами (организациями).

Антибиотики не являются биологическими лекарственными препаратами, однако требования настоящего приложения могут быть использованы на биологических стадиях их производства. Требования производству лекарственных препаратов, получаемых из фракционированной донорской крови или плазмы, установлены в

приложении № 14 Стандарта надлежащей производственной практики, а для нетрансгенных растительных лекарственных препаратов - в приложении № 7 Стандарта надлежащей производственной практики.

В отношении исходного сырья могут применяться другие требования, если они предусмотрены специальным законодательством. В определенных случаях применяются следующие положения:

a) для тканей (клеток), используемых для промышленного производства продукции (лекарственных средств), применяется соответствующее законодательство. Такие ткани и клетки становятся биологическими активными фармацевтическими субстанциями для некоторых видов биологических лекарственных препаратов (например, лекарственных препаратов тканевой инженерии, служащих для частичной или полной замены отдельных тканей), для которых применяются требования Стандарта надлежащей производственной практики и другие требования к лекарственным средствам;

b) в отношении высокотехнологичных лекарственных средств (ATMP), в которых кровь или компоненты крови используются в качестве исходного сырья, применяется соответствующее законодательство, которое устанавливает требования к отбору доноров, качеству и безопасности при заборе, тестировании, обработке, хранению транспортированию человеческой крови и ее компонентов;

c) производство и контроль генетически модифицированных организмов соответствуют требованиям законодательства.

Обеспечена и соблюдена соответствующая изоляция другие меры защиты на объектах, где осуществляется какая-либо работа с генетически модифицированными микроорганизмами. Для установления и соблюдения необходимого уровня биологической безопасности получают соответствующее разрешение уполномоченных органов (организаций), если это предусмотрено законодательством, при этом также не противоречит с требованиями Стандарта надлежащей производственной практики.

Таблица

Руководство по производственной деятельности в рамках области применения Требований к производству биологических (в том числе иммунобиологических) активных фармацевтических субстанций и лекарственных препаратов для медицинского применения

Тип и источник материалов	Примеры продукции	Применение Стандарта надлежащей производственной практики к стадиям производства1			
1. Животного	гепарин, инсулин,	сбор растений,	измельчение,	изоляция и очистка	приготовление,
или	ферменты, белки,	забор органов, тканей или	смешивание		наполнение
растительного	экстракты аллергенов,	жидкостей2	и (или) первичная		

происхождения:	высокотехнологичные		обработка		
нетрансгенные	лекарственные средства				
	(ATMP), иммунные				
	сыворотки				
2. Вирусы или	вирусные или	создание и поддержание	культура клеток и	инактивация при	приготовление,
бактерии	бактериальные вакцины,	главного3 и рабочего банков	(или) ферментация	необходимости,	наполнение
(ферментация,	ферменты, белки	клеток, главного и рабочего		изоляция и очистка	
культуры		вирусных посевных			
клеток)		материалов			
3. Биотехнологи	рекомбинантные	создание и поддержание	культура клеток и	изоляция, очистка,	приготовление,
я (ферментация,	продукты,	главного и рабочего банков	(или) ферментация	модификация	наполнение
культуры	моноклональные антитела,	клеток, главной и рабочей			
клеток)	аллергены, вакцины,	посевных культур			
	лекарственные препараты				
	генной терапии (вирусные				
	и невирусные векторы,				
	плазмиды)				
4. Животного	рекомбинантные белки,	главный и рабочий	измельчение,	изоляция, очистка и	приготовление,
происхождения:	высокотехнологичные	трансгенные банки	смешивание	модификация	наполнение
трансгенные	лекарственные средства		и (или) первичная		
	(ATMP)		обработка		
5. Растительного	рекомбинантные белки,	главный и рабочий	выращивание, сбор	первичная, экстракция,	приготовление,
происхождения:	вакцины, аллергены	трансгенные банки	растений4	изоляция, очистка,	наполнение
трансгенные				модификация	

Усиление требований GMP

1 Серым отмечены стадии производства, к которым применяются требования Стандарта надлежащей производственной практики.

2 Границы, в которых применяются принципы Стандарта надлежащей производственной практики, определяются в соответствии с разделом B1 настоящего приложения.

3 Границы, в которых применяются принципы Стандарта надлежащей производственной практики, определяются в соответствии с разделом "Система посевной культуры и банка клеток".

4 Для выращивания, сбора и первичной обработки, которые осуществляются в полевых условиях, может применяться руководство по правилам надлежащего выращивания и сбора исходного сырья растительного происхождения.

5 Применяются принципы Стандарта надлежащей производственной практики, в соответствии с разделом "Область применения".

6 В случае вирусных векторов, основной контроль соответствует контролю при производстве вирусов (строка 2 таблицы).

7 Ткани (клетки) человека соответствуют требованиям законодательства.

Принцип

Производство биологических активных фармацевтических субстанций и лекарственных препаратов имеет свою специфику, определяемую характером продукции и технологией производства. Характер производства, контроля и применения биологических лекарственных препаратов требует особых мер предосторожности.

В отличие от обычных лекарственных средств, производимых с использованием химических и физических методов, способных демонстрировать высокую степень надежности, производство биологических активных фармацевтических субстанций и лекарственных препаратов включает в себя использование биологических процессов и материалов, таких как культивирование клеток или экстрагирование материала из живых организмов. Эти биологические процессы могут демонстрировать свойственную им изменчивость, что приводит к существенному диапазону побочных продуктов различной природы. Поэтому принципы управления рисками для качества особенно важны для данного класса материалов и соблюдаются при разработке методов контроля на всех стадиях производства для минимизации вариабельности и уменьшения возможности контаминации и перекрестной контаминации.

Материалы, питательные среды и условия культивирования целевых микроорганизмов, культур клеток, вирусов и т. п. во многом способствуют возможности роста контаминирующих агентов. Кроме того, многие лекарственные препараты имеют ограниченную устойчивость к широкому спектру методов очистки, в особенности к методам, предназначенным для инактивации или устранения посторонних вирусных контаминантов. Для сведения к минимуму возможности такой

контаминации основное внимание следует уделять планированию технологического процесса, конструкции оборудования, помещений, систем обеспечения, условиям приготовления и добавления буферов и реагентов, отбору проб и обучению персонала.

Спецификации на продукцию (в частности спецификации в фармакопейных статьях , общих фармакопейных статьях, регистрационное досье) определяют допустимость определенного уровня бионагрузки (с указанием степени и стадии) для веществ и материалов, или требования к их стерильности. Производство также соответствует другим требованиям, изложенным в регистрационном досье либо в протоколе клинического исследования (например, количество генераций (удвоений, пассажей) между посевной культурой или банком клеток).

Для биологических материалов, которые не могут быть простерилизованы (например, путем фильтрации), производство осуществляется в асептических условиях для минимизации риска внесения контаминантов. Для регламентации определенных производственных методов, например для удаления или инактивации вирусов, следует руководствоваться соответствующими процедурами. Применение соответствующих контроля и мониторинга за состоянием производственной среды и, где возможно, системы уборки и стерилизации "на месте" вместе с использованием закрытых систем может значительно уменьшить риск случайной контаминации и перекрестной контаминации.

Контроль обычно включает в себя биологические аналитические методы, которые характеризуются более высокой степенью вариабельности, чем физико-химические методы. Поэтому при производстве биологических активных фармацевтических субстанций и

лекарственных препаратов ключевую роль играет надежный производственный процесс и особое значение имеет контроль в процессе производства.

Биологические лекарственные препараты, в состав которых входят ткани (клетки) донора (например, определенные высокотехнологичные лекарственные средства (ATMP)), соответствуют требованиям законодательства в части прослеживаемости, уведомления регуляторных органов о неблагоприятных реакциях и клинических случаях в ходе терапии, а также в части технических требований по идентификации, обработке, предохранению, хранению и транспортированию тканей (клеток) донора. Забор материалов и проведение испытаний проводится в соответствии с системой качества, для которой определены стандарты и технические требования. Кроме того, требования нормативных правовых актов распространяются на прослеживаемость в отношении донора (с соблюдением конфиденциальности донора) через стадии, осуществляемые в учреждении по забору (проверке) тканей, и до учреждения, где используется лекарственный препарат (в соответствии с требованиями нормативных правовых актов).

Биологические активные фармацевтические субстанции и лекарственные препараты соответствует требованиям действующих нормативных правовых актов в отношении уменьшения риска передачи возбудителя губчатой энцефалопатии животных и латентных вирусов через лекарственные препараты для медицинского применения.

Часть А. Общее руководство

Персонал

1. Персонал, работающий в зонах производства и контроля биологических активных фармацевтических субстанций и лекарственных препаратов (в том числе персонал, занятый очисткой, обслуживанием или контролем качества), проходить обучение и периодическое повторное обучение в соответствии со своими обязанностями и спецификой производимой продукции, включая все особые меры предосторожности для защиты продукции, персонала и окружающей среды.

2. Для обеспечения безопасности продукции принимается во внимание здоровье персонала. Сотрудники, занятые в производстве, техническом обслуживании, проведении испытаний и уходе за животными (в том числе контроле), при необходимости вакцинируются соответствующими специфическими вакцинами, а также проходить регулярные медицинские осмотры.

3. Любые заболевания персонала, которые могут неблагоприятно повлиять на качество продукта, препятствуют работе такого персонала в производственной зоне, а соответствующие записи сохраняются. В производстве вакцины БЦЖ и лекарственных препаратов туберкулина могут быть заняты только сотрудники, которые регулярно проходят проверку иммунного статуса или рентгенологическое обследование грудной клетки. Сотрудники проходят медицинский осмотр с учетом риска, которому они подвержены, медицинский осмотр требуется для персонала, работающего с опасными организмами.

4. С целью минимизации возможности перекрестной контаминации необходимо контролировать ограничение движения персонала (в том числе сотрудников службы контроля качества, специалистов по обслуживанию и уборке) на основе принципов управления рисками для качества. Как правило, не допускается переход сотрудников из зон, где возможен контакт с живыми микроорганизмами, генетически модифицированными организмами, токсинами или животными, в зоны, где проводятся работы с другой продукцией, инактивированной продукцией или другими организмами . Если подобных переходов избежать невозможно, приняты меры для контроля контаминации согласно принципам управления рисками для качества.

Помещения и оборудование

5. Являясь частью стратегии контроля, степень контроля производственной среды в отношении контаминации частицами и микроорганизмами в производственных помещениях соответствует виду активной фармацевтической субстанции, промежуточной и готовой продукции и стадии технологического процесса. При этом

необходимо учитывать уровень контаминации исходных материалов и степень риска для готового продукта. В программу мониторинга производственной среды дополнительно включены методы для определения присутствия специфических микроорганизмов (например, организма-хозяина, дрожжевых, плесневых грибов, анаэробных микроорганизмов и т. п.), если на это указывает процесс управления рисками для качества.

6. Производственные и складские помещения спроектированы с учетом требований к классам чистоты, а процессы спланированы таким образом, чтобы предотвратить контаминацию продукции посторонними веществами. Предотвращение контаминации является более эффективным, чем ее обнаружение и устранение, хотя контаминация, вероятно, будет проявляться во время таких производственных процессов, как ферментация и культивирование клеточных культур. Контрольные измерения, включая контроль систем обеспечения и контроль производственной среды, проводятся в соответствии с принципами управления рисками для качества на участках, где проходят открытые процессы и, соответственно, продукция подвержена непосредственному воздействию производственной среды (например, во время добавления вспомогательных веществ, сред, буферов, газов, работ во время производства высокотехнологичных лекарственных средств (ATMP)). При выборе последовательных классов чистоты в производственных помещениях и соответствующих методов контроля принципы управления рисками для качества учитывает принципы, изложенные в соответствующих пунктах приложения № 1 Стандарта надлежащей производственной практики.

7. Работа с живыми клетками, устойчивыми к среде производственных помещений, осуществляется в специально предназначенных производственных помещениях. Если в производстве применяются патогенные микроорганизмы (например, 1 и 2 группы патогенности), то оно также осуществляется только в специально предназначенных для этого производственных помещениях.

8. Использование одного помещения для производства нескольких лекарственных препаратов может быть разрешено, если частью эффективной стратегии контроля, направленной на предотвращение перекрестной контаминации, являются следующие или эквивалентные им факторы и мероприятия (соответственно рассматриваемым типам продукции):

a) знание основных характеристик всех клеток, организмов и любых посторонних агентов (например, патогенность, возможность обнаружения, устойчивость, восприимчивость к инактивации), работа с которыми осуществляется в одних и тех же помещениях;

b) при производстве продукции из многочисленных маленьких серий, получаемых из различного исходного сырья (например, лекарственные препараты на основе клеточных технологий), на стадии разработки стратегии контроля учитывается такие

факторы, как состояние здоровья доноров, с целью снижения риска полной потери продукции;

c) предотвращение попадания живых микроорганизмов и спор в смежные помещения или на оборудование путем определения всех потенциальных маршрутов перекрестной контаминации и использования одноразовых компонентов и соответствующих инженерных мероприятий (например, закрытых систем);

d) наличие мероприятий контроля по удалению микроорганизмов спор перед последующим производством другой продукции. Процедуры очистки и деконтаминации от микроорганизмов и спор отвалидированы (в том числе и для систем отопления, вентиляции и кондиционирования воздуха (HVAC));

e) если микроорганизмы являются устойчивыми к условиям производственной среды и в распоряжении имеются соответствующие методы, контроль производственной среды, специфический для получаемого микроорганизма, следует проводить в смежных зонах во время производства и после завершения очистки и деконтаминации. Также нужно принимать во внимание риски, связанные с использованием определенного контрольно-измерительного оборудования (например, для определения частиц в воздухе) в зонах, где проводятся работы с живыми (или) спорообразующими микроорганизмами;

f) продукция, оборудование, вспомогательное оборудование (например, для калибровки и валидации) и одноразовые материалы перемещаются в пределах предназначенных зон и удаляются из этих зон таким образом, чтобы предотвратить контаминацию других зон, другой продукции на различных стадиях производства (например, следует предотвратить контаминацию инактивированных продуктов или анатоксинов не инактивированными продуктами);

g) производство на основе принципа проведения однотипных циклов производства (кампаний).

9. Необходимость наличия специализированных помещений для финишной обработки (например, для приготовления, наполнения, упаковки) будет зависеть от перечисленных в пункте 8 настоящего Приложения факторов, а также от дополнительных факторов в отношении специфики биологического лекарственного препарата и характеристик другой продукции, включая любые небиологические продукты, производимые в тех же помещениях. На заключительных стадиях могут потребоваться другие меры контроля определенной последовательности добавления веществ, скорости перемешивания, времени и температуры, предельного времени воздействия света и герметизации (изоляции), а также в процедурах очистки в случае пролива (рассыпания).

10. Мероприятия и процедуры, необходимые для обеспечения безопасности производственной среды и персонала, не противоречит мероприятиям и процедурам, необходимым для обеспечения качества продукта.

11. Системы воздухоподготовки спроектированы, сконструированы и обслуживаются таким образом, чтобы исключить риск перекрестной контаминации между различными производственными зонами. Также может возникнуть необходимость в отдельных системах воздухоподготовки для определенных зон. Решение относительно использования систем вентиляции без рециркуляции принято на основании принципов управления рисками для качества.

12. Работу со стерильной продукцией необходимо осуществлять в зонах с избыточным давлением, но в особых зонах в точках локализации патогенных микроорганизмов следует создавать отрицательный перепад давления для предотвращения распространения контаминантов за пределы этих зон. Если для работы в асептических условиях с материалами, представляющими особый риск (например, с патогенными микроорганизмами), используются зоны с пониженным давлением или безопасные боксы, их следует окружать зонами соответствующего класса чистоты с избыточным давлением. Данные перепады давления четко определяются и находятся под постоянным контролем с соответствующими настройками аварийной сигнализации
.

13. Конструкция оборудования, используемого для работы с живыми микроорганизмами и клетками, включая оборудование для отбора проб, исключает возможность контаминации во время проведения работ.

14. Конструкция, обеспечивающая первичную изоляцию, исключает риск утечки биологических агентов в непосредственное рабочее пространство, что подтверждено результатами тестирования с определенной периодичностью.

15. Рекомендуется по возможности использовать системы "очистки на месте" и " обработки паром на месте" ("стерилизации на месте"). Конструкция вентилей на ферментаторах предусматривает возможность их стерилизации паром.

16. Воздушные фильтры гидрофобные, срок их службы определен в процессе валидации путем проверки целостности с определенной периодичностью согласно соответствующим принципам управления рисками для качества.

17. Конструкция дренажных систем позволяет проводить эффективную нейтрализацию и деконтаминацию сточных вод для исключения риска перекрестной контаминации. Обеспечивается выполнение требований законодательства с целью минимизации рисков контаминации окружающей среды в соответствии рисками, связанными с биологической опасностью отходов производства.

18. Ввиду изменчивости свойств биологических лекарственных средств или процессов их производства необходимо отмеривать или взвешивать какое-либо соответствующее (критическое) исходное сырье (например, питательные среды и буферы) в ходе технологического процесса. В этих случаях в производственной зоне

допускается хранение небольших запасов этого исходного сырья на протяжении срока, установленного на основании соответствующих критериев (например, длительность производства серии или длительность кампании).

Животные

19. Для производства биологических лекарственных препаратов используются разные виды животных. Выделяются следующие 2 большие группы источников:

a) живые животные, объединенные в группы, стада, стаи. Например, обезьяны (вакцина против полиомиелита), лошади, овцы и козы (иммунные сыворотки против ядов змей и столбняка), кошки (аллергены), кролики, мыши и хомяки (вакцина против бешенства), козы, крупный рогатый скот (трансгенные продукты);

b) ткани (клетки) животного происхождения, извлеченные из умерщвленных животных (овцы и свиньи), используемые для производства высокотехнологичных лекарственных средств (ATMP) или как сырье для ферментов, антикоагулянтов и гормонов.

Животные также используются для контроля качества в соответствии со спецификациями (пирогенность, токсичность, безвредность, специфическая активность).

20. В дополнение к выполнению нормативных требований в отношении губчатой энцефалопатии животных другие опасные агенты (возбудители зоонозов, антропозоонозов животных) контролируются и регистрируются согласно постоянно действующей программе мониторинга. Необходима консультация соответствующего специалиста для организации таких программ.

В случаях заболевания животных-доноров или животных, которые используются в качестве сырья, проводятся и регистрируются соответствующие исследования на предмет пригодности этих животных и пригодности животных, пребывавших в контакте с больным животным, для использования при производстве (в качестве исходных материалов или исходного сырья), контроле качества продукции и проведении испытаний на безопасность. Принята в форме письменного документа процедура ретроспективного анализа, позволяющая принимать решение относительно годности биологической активной фармацевтической субстанции или лекарственного препарата, в состав которого входит или при производстве которого использовался такой животный материал в качестве исходного сырья или материала. Для установления того, какая из донаций последней показала отрицательный результат на наличие заболевания, если применимо, проводится повторное тестирование образцов, сохраненных при предыдущем заборе материала от того же животного-донора (если таковые имеются), что влияет на процесс принятия данного решения. При определении периода изъятия животных из программы учитывается период выведения терапевтических агентов, использовавшихся для введения животным-донорам или животным, которые использовались в качестве сырья, оформляется документально.

21. Особое внимание следует уделять предотвращению и мониторингу инфекционных заболеваний у животных, которые используются в качестве сырья, и у животных-доноров. Принимаемые меры включают контроль источников, помещений, пастбища, контроль биологической безопасности, режимов проведения испытаний, контроль вспомогательных материалов и кормов для животных. Особенное значение данные проверки имеют для животных, свободных от специфических патогенов, в соответствии с требованиями нормативных актов. Определяют требования к содержанию и мониторингу здоровья других животных (например, живущих в стаях или стадах).

22. Для лекарственных препаратов, произведенных с использованием трансгенных животных, обеспечивает прослеживаемость исходных животных, использованных для создания трансгенных животных.

23. Особое внимание уделяется нормативным актам в отношении защиты животных , используемых в экспериментальных целях, в отношении вивариев, в которых содержатся животные, ухода за животными и карантина. Виварии, в которых содержатся животные, используемые для производства и контроля качества биологических активных фармацевтических субстанций и лекарственных препаратов, отделены от зон производства и контроля качества.

24. Для различных видов животных определяются основные показатели, которые затем контролируются и регистрируются. Показатели могут включать возраст, пол, вес и состояние здоровья животных.

25. Для предотвращения риска перепутывания и возможных опасностей, существует система идентификации в отношении животных, биологических агентов и проведенных испытаний.

Документация

26. Для исходных сырья и материалов для производства биологических лекарственных препаратов может потребоваться дополнительная информация об источнике, происхождении, цепи поставки, методе производства и применяемых методах контроля качества для обеспечения необходимого объема контроля, в том числе микробиологического контроля.

27. Для некоторых типов продукции может потребоваться специфическое описание материалов, входящих в серию, в частности, соматических клеток, используемых при производстве высокотехнологичных лекарственных средств (ATMP). В случаях аутологичного лекарственного препарата и лекарственного препарата от специально подобранного донора продукция рассматривается как одна серия.

28. Для лекарственных препаратов, при производстве которых используются клетки человека или ткани доноров, обеспечивает полную прослеживаемость, начиная от исходного сырья и материалов, в том числе содержащая информацию обо всех веществах, контактировавших с клетками или тканями, вплоть до подтверждения

получения лекарственного препарата в месте его применения. В то же время обеспечивается анонимность пациентов и конфиденциальность информации об их здоровье. Соответствующие записи, обеспечивающие прослеживаемость лекарственного препарата, сохраняются на протяжении тридцати лет после даты окончания срока годности лекарственного препарата. Особое внимание уделяется обеспечению прослеживаемости специфических лекарственных препаратов для использования в особых случаях (например клетки от специально подобранного донора). Производство лекарственных средств с использованием компонентов крови в качестве исходного сырья или материалов соответствует требованиям законодательства . В соответствии с законодательством при производстве высокотехнологичных лекарственных средств (ATMP) обеспечивает прослеживаемость клеток человека, в том числе гемопоэтических стволовых клеток. Мероприятия, обеспечивающие прослеживаемость и хранение документации в течение необходимого периода, включаются в технические соглашения между вовлеченными в такую деятельность сторонами.

Производство

29. Учитывая возможную высокую изменчивость свойств биологических веществ и продуктов, необходимо обеспечить на разных этапах жизненного цикла продукции (например, на этапе разработки процесса) повышение надежности и устойчивости процесса, снижая тем самым его вариабельность и повышая воспроизводимость.

Повторная оценка проводится в процессе обзоров качества продукции.

30. Поскольку среды и реактивы в условиях культивирования обеспечивают рост клеток или микроорганизмов, которые, как правило, являются монокультурами, особое внимание уделяется стратегии контроля качества для гарантии предупреждения и минимизации бионагрузки и связанного с ней загрязнения метаболитами эндотоксинами. Для высокотехнологичных лекарственных средств (ATMP) на основе клеток, которые, как правило, производятся малыми сериями, риск перекрестной контаминации между клеточными лекарственными препаратами от разных доноров с различным состоянием здоровья контролируется согласно установленным требованиям и процедурам.

Исходное сырье и материалы

31. Следует четко определять источник, происхождение и пригодность биологических исходных сырья и материалов (например, криопротекторов, питающий клеток, реагентов, питательных сред, буферов, сывороток, ферментов, цитокинов, факторов роста) для последующего их использования. Если проведение необходимых испытаний занимает много времени, допускается начинать обработку исходного сырья до получения результатов этих испытаний, но для использования этих исходных материалов учитывает их влияние на другие серии в случае выявления несоответствия и оценены риски согласно принципам управления рисками для качества. В таких

случаях выдача разрешения на выпуск серии готовой продукции зависит от удовлетворительных результатов испытаний исходного сырья. На основании требований к соответствующим стадиям производства проводиться идентификация всех исходных материалов. Дополнительные руководящие указания для биологических лекарственных препаратов приведены в части I Стандарта надлежащей производственной практики Стандарта надлежащей производственной практики, а для биологических активных фармацевтических субстанций в части II Стандарта надлежащей производственной практики.

32. При оценке рисков контаминации исходных сырья и материалов во время их прохождения по цепи поставки особое внимание следует уделять риску, связанному с губчатой энцефалопатией животных. Также уделяется внимание материалам, непосредственно контактирующим с технологическим оборудованием или продукцией (например, питательным средам, используемым для моделирования асептического процесса, и смазочным материалам, которые могут контактировать с продуктом).

33. Вследствие того, что риски внесения контаминации и соответствующие последствия для готового лекарственного препарата не зависят от стадии производства, установление стратегии контроля для защиты продукции, приготовления растворов, буферов и добавляемых компонентов основываются на принципах и руководящих указаниях, содержащихся в соответствующих пунктах приложения № 1 Стандарта надлежащей производственной практики. Особую важность имеют контрольные мероприятия, необходимые для проверки качества исходных материалов, а также для процесса асептического производства продукции на клеточной основе, где финишная стерилизация не является возможной, а способность удаления микробных побочных продуктов ограничена. Когда в регистрационном досье или протоколе клинических исследований установлен допустимый тип и уровень бионагрузки (например, на стадии получения активной фармацевтической субстанции), стратегия контроля предусматривает способы, которыми будет поддерживаться установленный уровень бионагрузки.

34. При необходимости стерилизации исходного сырья и материалов она по возможности проводятся термическим методом. При необходимости могут также использоваться другие соответствующие методы, использующиеся для инактивации биологических материалов (например, радиация и фильтрация).

35. Может потребоваться проведение других мероприятий, в частности, использование антибиотиков на ранних этапах производства с целью уменьшения бионагрузки, которая возможна при поставке живых тканей (клеток). Следует по возможности избегать таких мероприятий, но случае необходимости их использование обосновано, а их применение в технологическом процессе прекращается на стадии, указанной в регистрационном досье или протоколе клинических исследований.

36. Для тканей (клеток) человека, используемых в качестве исходных материалов для биологических лекарственных средств, необходимо учитывать следующие требования:

a) приобретение, донация и проведение испытаний регулируется законодательством . Учреждения, поставляющие исходное сырье, получают разрешение уполномоченных органов. Наличие необходимых разрешений проверяется в рамках системы управления поставками;

b) в случаях импортирования тканей (клеток) человека из других стран, соблюдаются соответствующие стандарты контроля качества и безопасности, эквивалентные нормативным правовым актам. Также соблюдаются установленные законодательством требования прослеживаемости и сообщений о серьезных нежелательных реакциях и серьезных нежелательных явлениях;

c) в некоторых случаях работа с тканями (клетками), используемыми в качестве исходных материалов для биологических лекарственных препаратов, производится в учреждениях по забору (проверке) тканей (например, для создания начальных клеточных банков или клеточных линий, предшествующих созданию главного банка клеток). В этих случаях, в соответствии с законодательством, ответственное лицо отвечает за эти этапы работы;

d) ответственное лицо в учреждении по забору (проверке) тканей выдает разрешение на использование тканей (клеток) перед их поставкой производителю лекарственного препарата, после чего применяются стандартные процедуры контроля исходных материалов. Результаты испытаний всех тканей (клеток), поставляемых учреждением по забору (проверке) тканей, представляются производителю лекарственного препарата. Данная информация используется для соответствующего разделения материалов и определения способов хранения. В случае необходимости возможна доставка тканей (клеток) производителю лекарственного препарата до получения результатов испытаний от учреждения по забору (проверке) тканей. Это возможно при наличии соответствующих мер контроля для предотвращения перекрестной контаминации тканями (клетками), на что было получено разрешение ответственного лица в учреждении по забору (проверке) тканей;

e) транспортирование тканей (клеток) человека к производственной площадке осуществляется в соответствии с письменным соглашением между ответственными сторонами. Производственные площадки имеют документальное подтверждение соблюдения соответствующих специфических условий хранения и транспортирования;

f) соблюдаются требования прослеживаемости, начиная с учреждения по забору (проверке) тканей до доставки получателю, включая материалы, находившиеся в контакте с тканями (клетками);

g) существует соглашение между ответственными сторонами (например, производителями, учреждениями по забору (проверке) тканей, спонсорами,

держателями регистрационных удостоверений), которое определяет сферы ответственности каждой из сторон (включая указание ответственных и Уполномоченных лиц).

37. В отношении генной терапии необходимо учитывать следующие требования:

a) для продукции, произведенной с использованием вирусных векторов, исходные материалы являются компонентами, из которых получен вирусный вектор, то есть главный вирусный посевной материал или плазмиды, которые используются для трансфекции пакующих клеток, и главного банка клеток, используемого для линии пакующих клеток;

b) для продукции, произведенной с использованием плазмид, невирусных векторов и генетически модифицированных микроорганизмов, за исключением вирусов и вирусных векторов, исходными материалами являются компоненты, используемые для создания клеток-продуцентов, то есть плазмиды, бактерия-хозяин и главный банк рекомбинантных микроорганизмов;

c) для генетически модифицированных клеток исходными материалами являются компоненты, используемые для получения генетически модифицированных клеток, то есть исходные материалы для производства векторов, а также клетки человека или животных;

d) принципы настоящего Стандарта применяются, начиная от системы банка клеток , используемого для производства вектора или плазмиды, которые используются для переноса генов.

38. При производственных процессах, в которых клетки человеческого или животного происхождения используются в качестве питающих клеток, проводится соответствующий контроль источников, испытаний, транспортирования и хранения данных материалов, включая контроль в соответствии с требованиями законодательства.

Система посевной культуры и банка клеток

39. Для предотвращения нежелательного изменения свойств, которое может произойти вследствие многократных пересевов или большого числа генераций, производство биологических активных фармацевтических субстанций и лекарственных препаратов, получаемых из культур микроорганизмов, культур клеток или размножением в эмбрионах, тканях и органах животных, основано на системе главной и рабочей вирусных посевных культур и (или) банков клеток. Такая система неприменима ко всем типам высокотехнологичных лекарственных средств (ATMP).

40. Количество генераций (удвоений, пассажей) между посевной культурой или банком клеток и биологической активной фармацевтической субстанцией и лекарственным препаратом соответствует требованиям спецификаций в регистрационном досье или протоколе клинических исследований.

41. Создание систем посевных культур и банков клеток, включая главные и рабочие посевные культуры, является частью управления жизненным циклом продукции и проводиться в соответствующих условиях. Производственная среда находится под соответствующим контролем для обеспечения безопасности систем посевных культур и банков клеток, а также персонала, работающего с ними. При создании посевных культур и банков клеток не допускается одновременная работа с другими живыми или инфицирующими материалами (например, вирусами, линиями или штаммами клеток) в одной и той же зоне или одного и того же персонала. Доступна документация, позволяющая обеспечивать прослеживаемость стадий, предшествующих генерации главной посевной культуры или главного банка клеток, где применены только принципы настоящего Стандарта. Данная документация включает информацию относительно компонентов, использовавшихся во время разработки и возможно влияющих на безопасность продукции (например, реагенты биологического происхождения), от начального источника и до получения генно-инженерного продукта, если применимо.

42. После формирования главного и рабочего банков клеток и главной и рабочей посевных культур соблюдается процедуры по карантину и разрешению к использованию. Проведены соответствующие квалификация и испытания в отношении контаминантов. Их дальнейшая пригодность впоследствии подтверждена стабильностью характеристик и качеством последующих серий продукции. Доказательство стабильности и воспроизводимости посевных культур или банков клеток необходимо оформлять документально. Содержание записей позволяет проводить оценку тенденций (трендов).

43. Посевные культуры и банки клеток следует создавать, хранить использовать таким образом, чтобы риск их контаминации или изменения был минимальным (например, хранить в герметичных контейнерах в жидком азоте). В случае хранения различных посевных культур и банков клеток в одних и тех же зонах или с использованием одного и того же оборудования приняты меры по предотвращению перепутывания и перекрестной контаминации с учетом инфекционной природы материалов.

44. Лекарственные препараты на основе клеток зачастую производятся из клеточного запаса, полученного из ограниченного количества пассажей. В отличие от двухуровневой системы главных и рабочих банков клеток, количество производственных циклов на основе клеточного запаса ограничено количеством аликвот, полученных после роста, и не распространяется на весь жизненный цикл продукции. Протокол валидации учитывает изменения клеточного запаса.

45. Емкости для хранения герметично закрыты, четко маркированы; содержатся при соответствующей температуре. Необходимо вести документальный учет хранящихся емкостей. Температуру хранения непрерывно регистрируется, а в установках с жидким

азотом контролирует его уровень. Отклонения параметров хранения от установленных пределов и любые предпринятые корректирующие и предупреждающие действия оформляются документально.

46. Рекомендуется разделять запасы на части и хранить раздельно во избежание полной утраты. Контроль месторасположения обеспечивает выполнение указанных требований.

47. Условия хранения и обработки запасов определяется согласно тем же самым процедурам и параметрам. После взятия контейнеров из хранилища посевной культуры (банка клеток) не допускается возвращать их в хранилище повторно.

Принципы работы

48. При управлении изменениями с установленной периодичностью рассматривается эффекты, включая кумулятивные эффекты изменений (например, в производственных процессах), влияющие на качество, безопасность и эффективность готового лекарственного препарата.

49. Критические операционные (технологические) или другие исходные параметры, влияющие на качество лекарственного препарата, определены, валидированы, документированы и поддерживается в соответствии с установленными требованиями.

50. Стратегия контроля поступления сырья и материалов в производственные зоны основывается на принципах управления рисками для качества. Для асептических процессов термостойкие сырье и материалы, попадающие в чистую или чистую и изолированную зону, по возможности, поступать в них через проходной автоклав или сухожаровой шкаф. Нетермостойкие сырье и материалы вносится через воздушные шлюзы с блокировкой дверей, подвергаясь процедурам эффективной санитарной обработки поверхности. Разрешается стерилизация предметов и материалов в другом месте при условии, что они содержат количество оберток, соответствующих числу стадий, необходимых для прохождения в чистую зону, и вносятся в нее через воздушный шлюз с соблюдением соответствующих мер предосторожности путем санитарной обработки поверхности.

51. Подтверждены ростовые свойства питательных сред с целью доказательства их пригодности для предполагаемого использования. Питательные среды, по возможности , стерилизоваться на месте. При плановой подаче газов, питательных сред, кислот или щелочей, пеногасителей и т. п. к ферментерам по возможности следует использовать стерилизующие фильтры, встроенные в линии подачи.

52. Добавление веществ или культур в ферментеры и другие сосуды, а также отбор проб из них необходимо проводить в тщательно контролируемых условиях для предотвращения контаминации. При внесении добавок или отборе проб необходимо контролировать правильность подсоединения сосудов.

53. При необходимости следует вести постоянный контроль некоторых производственных процессов (например, ферментации) с внесением результатов

контроля в записи по производству серии. При производстве с использованием метода непрерывного культивирования следует обратить внимание на специальные требования к контролю качества, возникающие в результате выбора такого производственного метода.

54. Процессы центрифугирования и смешивания продуктов могут привести к образованию аэрозолей, поэтому во избежание перекрестной контаминации эти процессы следует проводить в изолированных зонах.

55. При случайной утечке, в особенности живых микроорганизмов, принимаются неотложные меры безопасности. Для каждого вида или группы микроорганизмов предусмотрены специальные мероприятия по деконтаминации. При использовании различных штаммов бактерий одного вида или очень похожих вирусов эта процедура может быть валидирована в отношении только одного штамма или вируса, при отсутствии существенных различий в устойчивости к соответствующему агенту (агентам) для деконтаминации.

56. Если материалы, используемые для производства и контроля, а также бумажные носители информации явно являются контаминированными (например, пролитыми жидкостями, аэрозолями или потенциально опасными микроорганизмами), они соответственно дезинфицируются и информация на бумажных носителях передается иными способами.

57. При инактивации или удалении вирусов в ходе производства необходимо принимать меры против повторной контаминации обработанной продукции со стороны необработанной продукции.

58. Для продуктов, инактивируемых при помощи добавления реагентов (например, микроорганизмы в процессе производства вакцин), процесс гарантирует полную инактивацию живых микроорганизмов. После тщательного смешивания культуры и инактивирующего агента учитывается все контактирующие с продуктом поверхности, пребывавшие в контакте с культурой.

59. При применении хроматографических методов используются разные виды оборудования. Принципы управления рисками для качества соблюдается при разработке стратегии контроля сорбентов, корпусов колонок и другого оборудования при их использовании для производства в режиме кампаний или в помещениях для производства нескольких лекарственных препаратов. Не рекомендуется использование одних и тех же сорбентов на разных технологических стадиях. Следует установить критерии приемлемости, условия работы, методы восстановления, срок службы и методы стерилизации или дезинфекции колонок.

60. Дополнительные инструкции относительно использования облученных оборудования и материалов приведены в приложении № 12 Стандарта надлежащей производственной практики.

61. Существует система, гарантирующая целостность и герметичность контейнеров после их наполнения, и предусмотрены процедуры на случай любых утечек или просыпаний (проливов) в случае, если продукт или промежуточный продукт представляют особый риск. Для операций по розливу и упаковке существуют процедуры по соблюдению условий, обеспечивающих поддержание продукта в установленных пределах (например, время и (или) температура).

62. Работа с контейнерами (ампулами, флаконами и др.), содержащими биологические агенты, проводится таким образом, чтобы избежать контаминации других лекарственных препаратов или проникновения живых агентов в производственную или окружающую среду. Для принятия решения относительно управления указанными рисками приняты во внимание жизнеспособность таких организмов и их биологическая классификация (группа патогенности).

63. Уделяется должное внимание подготовке, печати, хранению и нанесению этикеток на упаковку, в том числе нанесению на первичную (внутренюю) и вторичную (потребительскую) упаковку специфической информации для пациент-специфических препаратов (продуктов) или об использовании методов генетической инженерии. В случае если высокотехнологичные лекарственные средства (ATMP) предназначены для аутологичного применения, на этикетке указывается уникальный идентификатор пациента и надпись: "Только для аутологичного применения". Если вторичная (потребительская) упаковка отсутствует, данная информация указывается на первичной (внутренней) упаковке.

64. В случае использования сверхнизких температур хранения подтверждается устойчивость маркировки к используемым температурам.

65. Когда информация о состоянии здоровья донора (человека или животного), имеющая значение для качества продукции, становится доступной после закупки, это учитывается в процедурах отзыва.

Контроль качества

66. Контроль в процессе производства является более важным для обеспечения стабильности качества биологических активных фармацевтических субстанций и лекарственных препаратов, чем для других лекарственных препаратов. Межоперационный контроль осуществляется на соответствующих стадиях производства с целью контроля условий, являющихся важными для качества готового продукта.

67. В случаях, когда промежуточные продукты могут храниться длительное время (дни, недели или дольше), рассмотрена возможность включения в текущую программу испытания стабильности серий готовой продукции, которые произведены из промежуточных продуктов с максимальным периодом хранения в процессе производства.

68. Для определенных типов клеток (например, аутологичные клетки, используемые в производстве высокотехнологичных лекарственных средств (ATMP)), которые могут быть доступными в ограниченных количествах и в случае, если это допускается регистрационным досье, проведение испытаний и порядок хранения контрольных образцов могут быть изменены, что оформляется документально.

69. В отношении клеточных высокотехнологичных лекарственных средств тесты на стерильность проводится на культурах клеток или банках клеток, свободных от антибиотиков, для получения доказательства отсутствия контаминации бактериями и грибами, а также для возможности обнаружения организмов, требующих специальных условий культивирования (при необходимости).

70. Соответствующая стратегия контроля осуществляется для производства биологических лекарственных препаратов с коротким сроком годности (до 14 дней), для которых требуется выпуск серии еще до окончания проведения испытаний качества всей партии готовой продукции (например, исследование стерильности). Такой контроль основан на глубоком понимании свойств лекарственного препарата и производственного процесса и принимается во внимание контроль и характерные свойства исходного сырья и материалов. Необходимо наличие четкого и полного описания всей процедуры выпуска, включающего перечень обязанностей отдельных сотрудников, вовлеченных в оценку производственных и аналитических данных. проводится непрерывная оценка эффективности системы обеспечения качества, включая ведение записей, позволяющих оценивать тенденции (тренды). Предусмотрены альтернативные методы (например, быстрые микробиологические методы) получения соответствующих результатов, позволяющих проводить предварительное подтверждение соответствия серий в случаях, если невозможно провести испытания готового лекарственного препарата из-за его короткого срока годности. Процедура подтверждения соответствия и выпуска серии может проводиться путем осуществления двух и более стадий:

a) оценка ответственным лицом записей, касающихся процесса производства серии, и результатов мониторинга производственной среды (при необходимости), которые включают условия производства, все отклонения от стандартных процедур и существующие аналитические результаты для первичного разрешения серии продукта к выпуску Уполномоченным лицом;

b) оценка Уполномоченным лицом результатов окончательных аналитических испытаний и другой доступной информации для заключительного подтверждения соответствия серии установленным требованиям.

Предусмотрена процедура, описывающая необходимые мероприятия (включая взаимодействие с медицинскими работниками), в случае получения результатов испытаний, выходящих за границы спецификаций. Такие случаи расследуются в полном объеме. Соответствующие корректирующие и предупреждающие действия,

направленные на предотвращение возможности повторения таких случаев, регистрируются в форме письменного документа.

Часть В. Специальное руководство по отдельным типам продукции

В1. Лекарственные препараты животного происхождения

Настоящая часть применяется в отношении материалов животного происхождения, в том числе материалов, полученных из таких учреждений, как скотобойни. Поскольку цепи поставки могут быть обширными и сложными, применяются средства контроля, основанные на принципах управления рисками для качества. При этом необходимо учитывать фармакопейные требования, включая проведение соответствующих испытаний на определенных стадиях. Ведется соответствующая документация, обеспечивающая прослеживаемость цепи поставки с четким указанием роли каждого участника цепи поставки, включая, как правило, достаточно подробное описание схемы поставок.

1. Необходимо наличие программ мониторинга опасных для человека болезней животных (ветеринарное освидетельствование). При оценке факторов риска принимаются во внимание сообщения от заслуживающих доверие источников относительно распространенности заболевания на территории государства. Одной из организаций, осуществляющих мониторинг заболеваемости животных в мире, является Международное эпизоотическое бюро. Сообщения сопровождается информацией о проверке состояния здоровья животных и программе (программах) контроля на государственном и местном уровнях. Последнее включает в себя мероприятия по контролю источников (например, фермы или загоны для скота), из которых получены животные, и контролю во время транспортирования животных на скотобойню.

2. Скотобойни соответствуют требованиям законодательства при использовании их в качестве поставщиков тканей животных. Приняты во внимание отчеты уполномоченных органов, подтверждающие соблюдение требований безопасности и качества кормов, и соответствие законодательству относительно животных и растений.

3. Мероприятия по контролю исходного сырья и материалов в таких организациях, как скотобойни, включает в себя определенные элементы системы управления качеством для обеспечения удовлетворительного уровня профессиональной подготовки персонала, прослеживаемости материалов, контроля и стабильности. Применяются меры, не предусмотренные законодательством при условии, что они обеспечивают соответствующий уровень контроля.

4. Предусмотрены мероприятия по контролю исходного сырья и материалов, обеспечивающие предотвращение вмешательств, влияющих на качество материалов, или, по меньшей мере, предоставляющие информацию о проведении таких мероприятий при продвижении исходных материалов или сырья по производственной цепочке или цепочке поставки. Указанные мероприятия проводится в отношении перемещения материалов от мест первичного сбора, проведения частичной и полной

очистки до мест хранения, накопления, размещения и нахождения у посредников. Следует вести детальную регистрацию проведенных мероприятий в рамках системы, обеспечивающей прослеживаемость продукции, включая регистрацию любых нарушений, связанных с ними расследований и принятых мер.

5. Проводится постоянные аудиты поставщиков исходного сырья и материалов, подтверждающие соблюдение требований контроля материалов на разных стадиях производства. В наличии полная документация о расследованиях происшествий, проведенных с тщательностью, соответствующей значимости происшествий. Существует системы, обеспечивающие проведение эффективных корректирующих и предупреждающих действий.

6. Ткани (клетки) и органы, используемые для производства ксеногенных клеточных лекарственных препаратов, получены исключительно от животных, которые содержатся в неволе изолированно от других животных и выращены специально для этих целей. Не допускается использование тканей (клеток) и органов диких животных или животных со скотобоен, а также тканей животных-основателей (животный организм, несущий чужеродный ген). Следует вести наблюдение и документацию относительно состояния здоровья животных.

7. При ксеногенной клеточной терапии соблюдаются соответствующие рекомендации относительно поставки и испытаний клеток животных. Требования относительно ксеногенных лекарственных препаратов предусматриваются соответствующими актами.

B2. Лекарственные препараты аллергенов

Материалы могут быть произведены путем извлечения из естественных источников или с использованием технологии рекомбинантной ДНК:

1. Для гарантии соответствия поставки исходных материалов существует их описание, включающее в себя необходимые сведения (например, общепринятое и научное название, происхождение, природа, пределы содержания контаминантов, метод забора таких материалов). Животные материалы получены от здоровых животных. Для колоний (например, клещей, животных), которые используются для экстракции аллергенов, существует соответствующая система контроля, обеспечивающая биологическую безопасность. Лекарственные препараты аллергенов хранятся в соответствующих условиях, обеспечивающих их качество.

2. Стадии технологического процесса, включающие в себя предварительную обработку, экстракцию, фильтрацию, диализ, концентрирование или лиофилизацию, детально описаны валидированы.

3. Процессы модификации, используемые для производства модифицированных экстрактов аллергенов (например, аллергоидов, конъюгатов), описаны в соответствующей документации. Промежуточные продукты в технологическом процессе идентифицируются и контролируются.

4. Смеси экстрактов аллергенов приготовлены из отдельных экстрактов исходных материалов, полученных из одного источника. Каждый отдельный экстракт определен как отдельная активная фармацевтическая субстанция.

B3. Лекарственные препараты иммунных сывороток животных

1. Особое внимание уделяется контролю антигенов биологического происхождения для гарантии их качества, постоянства отсутствия побочных агентов. Подготовка материалов, используемых для иммунизации животных (например, использование (введение) антигенов, гаптен-носителей, адъювантов, стабилизирующих агентов), и хранение таких материалов непосредственно перед иммунизацией производится в соответствии с процедурами, принятыми в форме письменного документа.

2. Процедуры иммунизации, исследования крови и забора крови проводится в соответствии с регистрационным досье.

3. Условия производства лекарственных препаратов из субфрагментов антител (например, участки связывания антигена Fab и F(ab')2) и любые дальнейшие модификации соответствуют валидированным и утвержденным параметрам. Если ферменты, используемые при производстве, состоят из нескольких компонентов, обеспечивается их стабильность.

B4. Вакцины

1. При использовании эмбрионов птиц обеспечивается здоровье всех стай, используемых для их получения (для стай, свободных от специфических патогенов, и для здоровых стай).

2. Проводится валидация целостности контейнеров, используемых для хранения промежуточных продуктов, и времени их хранения.

3. В зонах, содержащих живые биологические агенты, запрещается открывание сосудов, содержащих инактивированные лекарственные препараты, и отбор проб из них.

4. Последовательность прибавления активных компонентов, адъювантов и вспомогательных веществ в процессе производства промежуточного или готового продукта соответствует технологическим инструкциям.

5. В случае использования для производства или испытаний микроорганизмов, которым присвоен высший уровень биологической опасности (например, пандемические штаммы), обеспечивает необходимые меры изоляции. Получено документальное подтверждение разрешения на проведение указанных мероприятий от соответствующего уполномоченного органа. Указанная документация принята в форме письменного документа и доступна для проверки.

B5. Рекомбинантные продукты

1. Для обеспечения постоянства свойств лекарственного препарата, содержащего допустимые примеси в определенном диапазоне, соблюдаются валидированные условия технологических процессов при росте клеток, экспрессии белка и очистке. Для

обеспечения отсутствия вирусной контаминации в определенных типах клеток, используемых в производстве, могут потребоваться дополнительные меры. Для лекарственных препаратов, производство которых предусматривает многократные сборы клеток при культивировании, его продолжительность находится в утвержденных пределах.

2. Процессы очистки от нежелательных белков хозяина-продуцента, нуклеиновых кислот, углеводов, вирусов и других примесей проводится в рамках определенных валидированных пределов.

B6. Лекарственные препараты моноклональных антител

1. Моноклональные антитела могут быть произведены из мышиных или человеческих гибридом или с помощью технологий рекомбинантной ДНК. Для обеспечения безопасности и качества лекарственного препарата проводится соответствующие мероприятия по контролю в отношении исходных клеток (в том числе питающих клеток, в случае их использования) и исходных материалов, используемых для создания гибридомы (линии клеток). Следует удостовериться, что данные мероприятия проводятся в утвержденных пределах. Особое внимание следует уделять доказательству отсутствия вирусов в лекарственном препарате. Для доказательства пригодности лекарственных препаратов, произведенных на одной и той же технологической основе, возможно использование данных, полученных при испытании одного из них.

2. Проведена проверка того, что критерии на промежуточных и конечной стадии производственного процесса контролируются и находятся в утвержденных пределах.

3. Производственные условия для приготовления субфрагментов антител (например , Fab, F(ab')2, scFv) и любых других модификаций (например, для введения радиоактивных меток, конъюгации, химического связывания) соответствует валидированным параметрам.

B7. Лекарственные препараты трансгенных животных

Обеспечение постоянства исходного материала, полученного из трансгенного источника, является более проблематичным, чем при использовании стандартных нетрансгенных биотехнологических источников. Следовательно, соблюдаются повышенные требования для доказательства постоянства всех свойств лекарственного препарата от серии к серии.

1. Для производства биологических лекарственных препаратов могут использоваться различные виды животных, в том числе могут проводиться забор и очистка биологических жидкостей (например, молока). Животные имеют четкую и уникальную маркировку. Предусмотрены дублирующие меры на случай утраты первичного идентифицирующего маркера.

2. Условия содержания и ухода за животными обеспечивают наименьший возможный контакт животных с патогенными агентами и зоонозами. Разработаны

соответствующие меры защиты окружающей среды. Разработана программа наблюдения за здоровьем животных с соответствующим внесением записей в документацию. Также расследуются любые инциденты и определено их влияние на возможность дальнейшего использования животного и ранее полученных серий продукции. Любые лекарственные препараты, применявшиеся для лечения животных, не приведут к контаминации производимого лекарственного препарата.

3. Существует документация с родословной от животного-основателя до животных, использующихся для производства. Запрещается смешивание материалов, полученных из разных трансгенных линий животных, так как они происходят от разных животных-основателей.

4. Условия, при которых производится забор материалов, соответствует регистрационному досье и протоколу клинических исследований. График забора материала и условия, при которых животные исключаются из процесса производства лекарственного препарата, соответствуют утвержденным процедурам и критериям приемлемости.

B8. Лекарственные препараты трансгенных растений

Обеспечение постоянства исходного материала, полученного из трансгенного источника, является более проблематичным, чем при использовании стандартных нетрансгенных биотехнологических источников. Следовательно, соблюдаются повышенные требования для доказательства постоянства всех свойств лекарственного препарата от серии к серии.

1. Для предотвращения контаминации главных и рабочих трансгенных банков посторонними материалами растительного происхождения и соответствующими посторонними агентами могут понадобиться дополнительные меры, предшествующие мероприятиями или следующие за мероприятиями, указанными в части А настоящего приложения. Проводится контроль стабильности гена на протяжении определенного количества генераций.

2. Для обеспечения постоянства сбора урожая от разных культур растений, такие растения имеют четкую и уникальную маркировку, и указывают их основные характеристики. В частности, состояние здоровья растений, входящих в культуру, контролироваться с определенной периодичностью на протяжении периода их выращивания.

3. Установлены меры предосторожности для защиты культур. По возможности следует минимизировать их контаминацию микробиологическими агентами и перекрестную контаминацию растениями другого вида. Приняты меры для предотвращения контаминации лекарственного препарата такими материалами, как пестициды и удобрения. Разработана программа мониторинга с соответствующим

внесением записей в документацию, также расследуются любые инциденты и определено их влияние на возможность дальнейшего использования культуры в производственном процессе.

4. Четко определены условия, определяющие случаи, при которых растения исключены из производственного процесса. Устанfвливают пределы приемлемости для материалов (например, основных белков), которые мешают процедуре очистки продукции. Подтверждено, что результаты находятся в пределах утвержденных норм.

5. Документально оформлены условия окружающей среды (температура, дождь), которые влияют на качественные характеристики лекарственного препарата, а также на производственный выход рекомбинантного белка (от времени посева, на протяжении культивирования и до момента сбора и промежуточного хранения собранных материалов). При оформлении этой документации учитывается принципы, указанные в Правилах надлежащего выращивания и сбора растений в соответствии с законодательством.

B9. Лекарственные препараты генной терапии

Существует несколько типов лекарственных препаратов генной терапии (лекарственные препараты генной терапии, содержащие последовательность рекомбинантных нуклеиновых кислот или генетически модифицированный микроорганизм или вирус, и лекарственные препараты генной терапии, содержащие генетически модифицированные клетки), которые охватываются настоящим разделом. В отношении лекарственных препаратов генной терапии на основе клеток применяются некоторые положения, изложенные в разделе B10 части B настоящего приложения.

1. Вследствие того, что клетки, используемые для производства лекарственных препаратов генной терапии, получены от людей (аутологичные или аллогенные) или животных (ксеногенные), существует повышенный риск их контаминации побочными агентами. Для изоляции аутологичных материалов, полученных от инфицированных доноров, предусмотрены особые мероприятия. Для таких исходных материалов, а также для криопротекторов, питательных сред, клеток и векторов надежность контрольных и испытательных мероприятий основана на принципах управления рисками для качества и соответствует регистрационному досье. Созданные клеточные линии для производства вирусных векторов и проведения контрольных и испытательных мероприятий также основываются на принципах управления рисками для качества. При необходимости, используются вирусные посевные культуры и системы банков клеток.

2. На возможное содержание примесей, посторонних агентов и перекрестную контаминацию влияют такие факторы, как природа генетического материала, тип вектора (вирусный или невирусный) и тип клеток, что учтено при разработке общей стратегии минимизации риска. На основе указанной стратегии разрабатывается

технологический процесс, спроектированы производственные и складские помещения и оборудование, разработаны процедуры уборки и деконтаминации, а также упаковки, маркировки и реализации.

3. Производство и испытание лекарственных препаратов генной терапии требуют решения специфических вопросов безопасности и качества готового лекарственного препарата и вопросов безопасности пациентов и персонала. Применяется подход, основанный на управлении рисками, для обеспечения безопасности персонала, окружающей среды и пациентов, а также приняты меры контроля в соответствии с установленным статусом биологической опасности. Меры по обеспечению безопасности соответствует требованиям законодательства, при необходимости, требованиям международного права.

4. Передвижение персонала (включая персонал, занятый контролем качества, и обслуживающий персонал) и потоки материалов, включая те, которые хранят и испытывают (например, исходные материалы, образцы для внутрипроизводственного контроля, образцы готового лекарственного препарата и пробы производственной среды) организованы на основе принципов управления рисками для качества. По возможности при этом используют однонаправленные потоки. Учитывается перемещение между зонами, содержащими различные генетически модифицированные организмы, и зонами, содержащими генетически немодифицированные организмы.

5. При проектировании помещений и оборудования учтены все возможные специальные процедуры, требующиеся для деконтаминации или очистки от организмов , которые используются при производстве лекарственного препарата. По возможности, программа мониторинга состояния производственной среды дополнена методами определения присутствия специфических микроорганизмов, культивирование которых производилось.

6. При использовании вирусных векторов с ограниченной способностью к репликации принимаются меры по предотвращению попадания вирусов дикого типа, которое приводит к возникновению рекомбинантных векторов, способных к репликации.

7. Предусмотрен план аварийных мероприятий на случай непредвиденного выброса живых микроорганизмов. Указанный план включает в себя описание методов и процедур по изоляции микроорганизмов, защите операторов, уборке, проведению деконтаминации и безопасному возобновлению эксплуатации. Оценено влияние выброса на лекарственные препараты, находящиеся в непосредственной близости, и на любые другие лекарственные препараты, находящиеся в зонах, подверженных такому выбросу.

8. Предусмотрены меры для отделения помещений для производства вирусных векторов от других зон. Эффективность мер, используемых для разделения, доказана. Везде, при необходимости, следует использовать закрытые системы. Предотвращен

выброс вирусного материала при отборе образцов, введении добавок и передаче материалов.

9. Не допускается сопутствующее производство различных векторов генной терапии в одной и той же зоне. Одновременное производство невирусных векторов на одном участке контролируется согласно принципам управления рисками для качества. Показана эффективность процедур перехода между кампаниями.

10. Для обеспечения прослеживаемости лекарственного препарата от начальных стадий (плазмиды, целевые гены и регуляторные последовательности, банки клеток, а также запас вирусных или невирусных векторов) и до готового лекарственного препарата в наличии детальное описание производства векторов и генетически модифицированных клеток.

11. Перевозка лекарственных препаратов, содержащих или состоящих из генетически модифицированных организмов, осуществляется в соответствии с требованиями законодательства.

12. К переносу генов в клетки-реципиенты, который проводится вне организма, предъявляются следующие требования:

a) процесс переноса происходить в помещениях, предназначенных для данных действий и имеющих соответствующий уровень изоляции;

b) необходимо принять меры (включая требования пункта 10 части А настоящего приложения) для уменьшения возможности перекрестной контаминации и перепутывания клеток, полученных от разных пациентов. Предусмотрено использование валидированных процедур очистки. Одновременное использование разных вирусных векторов контролируется в соответствии с принципами управления рисками для качества. Не разрешается использование некоторых вирусных векторов (например, ретро- и лентивирусов) для производства генетически модифицированных клеток до доказательства отсутствия в них постороннего вектора, способного к репликации;

c) требования прослеживаемости соблюдаются. Необходимо четкое определение серии продукции, начиная от клеточного сырья и заканчивая контейнером с готовым лекарственным препаратом;

d) физико-химические свойства лекарственных препаратов, при производстве которых используются небиологические средства доставки гена, исследуются и документально подтверждаются.

B10. Лекарственные препараты терапии соматическими клетками и лекарственные препараты тканевой инженерии

Для лекарственных препаратов генетически модифицированных клеток, которые не определены как лекарственные препараты генной терапии, могут также применяться некоторые положения раздела B9 настоящего приложения.

1. Для производства лекарственных препаратов по возможности использованы разрешенные источники (например, разрешенные лекарственные средства или медицинские изделия с маркировкой CE, обозначающей соответствие европейским стандартам) дополнительных материалов (в частности, клеточных продуктов, биомолекул, биоматериалов, поддерживающих систем, матриц).

2. В случаях, когда изделия (в том числе изделия, производимые на заказ) являются составной частью готовой продукции, соблюдаются следующие требования:

a) принято в форме письменного документа соглашение между производителем лекарственного препарата и производителем медицинского изделия, в котором содержатся достаточная информация о медицинском изделии, чтобы избежать изменения его свойств во время производства высокотехнологичного лекарственного средства (ATMP). Указанное соглашение содержат требование о контроле изменений, предложенных для медицинского изделия;

b) указанное соглашение предусматривает обмен информацией об отклонениях, имевших место при производстве медицинского изделия.

3. Вследствие того, что соматические клетки получены от людей (аутологичные или аллогенные) или животных (ксеногенные), существует повышенный риск их контаминации побочными агентами. Для изоляции аутологичных материалов, полученных от инфицированных доноров, предусмотрены особые мероприятия. Обеспечена надежность контрольных и испытательных мероприятий для таких исходных материалов.

4. При невозможности проведения стерилизации готового лекарственного препарата при помощи стандартных методов (например,

фильтрацией), стадии технологического процесса проводятся асептических условиях.

5. Должное внимание уделяется специфическим требованиям для всех стадий криоконсервации (например, скорости изменения температур во время замораживания и размораживания). Тип камеры хранения, способы размещения материалов и процессы извлечения сводят к минимуму риск перекрестной контаминации, обеспечивать качество лекарственных препаратов и способствовать их правильному извлечению. Для обеспечения безопасности работы с лекарственными препаратами, в состав которых входят позитивные серологические маркеры, а также для хранения этих лекарственных препаратов используются процедуры, принятые в форме письменного документа.

6. Проведены испытания стерильности на предмет отсутствия бактериальной или грибковой контаминации в культурах клеток или банках клеток, не содержащих антибиотики. Также учитывается необходимость определения специфических микроорганизмов, требующих специальных условий культивирования.

7. В случае необходимости проводится программа мониторинга стабильности, включающая в себя наличие контрольных и архивных образцов в количестве, достаточном для проведения дальнейших испытаний.

Определения

В настоящий раздел включены только термины, используемые в настоящем приложении и требующие расширенного объяснения. Приводятся также ссылки на определения, существующие в законодательстве или других источниках. В дополнение к определениям, указанным в настоящем разделе, используется общий словарь терминов и определений Стандарта надлежащей производственной практики.

"адъювант" (adjuvant) - химическое или биологическое вещество, усиливающее иммунную реакцию на антиген;

"активная фармацевтическая субстанция" (active substance) - вещество, которое может иметь человеческое (например, донорская кровь или препараты донорской крови), животное (например, микроорганизмы, целые животные, части органов, секреты животных, токсины, экстракты, препараты крови), растительное (например, микроорганизмы, растения, части растений, выделения растений, экстракты), химическое (например, простые вещества, природные соединения, соединения, полученные путем химической модификации или химического синтеза) происхождение;

"аллергены" (allergens) - вещества антигенной или гаптеновой природы, способные сенсибилизировать организм и вызывать аллергию; "аллергоиды" (allergoids) - химически измененные аллергены с пониженной реактивностью иммуноглобулина Е (IgE);

"антигены" (antigens) - вещества (например, токсины, чужеродные белки, бактерии, клетки ткани), способные вызвать специфические иммунные реакции;

"антитело" (antibody) - белки, произведенные В-лимфоцитами, которые специфически связываются с определенными антигенами. На основе ключевых различий в методах их производства выделяют два главных типа антител: моноклональные и поликлональные антитела;

"банк клеток" (cell bank) - совокупность соответствующих контейнеров, хранящихся в определенных условиях, содержимое которых имеет однородный состав. Каждый контейнер содержит аликвоту одного пула клеток;

"биологическая активная фармацевтическая субстанция" (biological active substance) - активная фармацевтическая субстанция которая произведена с использованием биологического источника или экстрагирована из биологического источника, которая охарактеризована с использованием физических, химических и биологических испытаний и качество которой определяется этими испытаниями в сочетании с контролем процессов ее производства;

"биологический лекарственный препарат" (biological medicinal product) - лекарственный препарат, активная фармацевтическая субстанция которого является биологической активной фармацевтической субстанцией;

"бионагрузка" (bio burden) - уровень и вид микроорганизмов (неприемлемые или допустимые микроорганизмы), которые содержатся исходном сырье, питательной среде, биологических активных фармацевтических субстанциях, промежуточных продуктах или готовых лекарственных препаратах;

"вектор" (vector) - агент трансмиссии, переносящий генетическую информацию от одной клетки или организма к другой, например плазмиды, липосомы, вирусы;

"вирусный вектор" (viral vector) - вектор, произведенный путем модификации вируса с помощью методов молекулярной биологии для удерживания некоторых, но не всех, материнских генов вируса. При удалении генов, ответственных за способность вируса к репликации, созданный вектор является неспособным к репликации;

"вне живого организма" (ex-vivo) - процесс, при котором процедуры проводятся на тканях или клетках вне живого организма с последующим возвратом тканей или клеток в живой организм;

"внутри живого организма" (in-vivo) - процедуры, проводимые на живых организмах;

"вспомогательное вещество" (excipient) - вещество, за исключением активных фармацевтических субстанций, входящее в состав лекарственного препарата для придания ему необходимых свойств;

"гаптен" (hapten) - молекула с низкой молекулярной массой, не являющаяся антигеном по своей природе до момента конъюгации с "молекулой-носителем";

"ген" (gene) - последовательность ДНК, кодирующая один или несколько белков;

"генетически модифицированный организм" (ГМО) (genetically modified organism (GMO)) - любой организм, кроме человека, с измененным генетическим материалом, отличающимся от генетического материала, который получается при естественном спаривании и (или) естественной рекомбинации;

"гибридома" (hybridoma) - иммортализованная ("бессмертная") линия клеток, производящая желаемые (моноклональные) антитела и обычно получаемая путем искусственного слияния В-лимфоцитов с опухолевыми клетками;

"главный банк клеток" (master cell bank, (MCB)) - аликвота одного пула клеток, которая, как правило, была получена из конкретного клеточного клона при определенных условиях, распределена во множество контейнеров и хранится при определенных условиях;

"главный вирусный посевной материал" (master virus seed, (MVS))

- аликвота индивидуального субштама вирусов, которая, как правило, была получена из конкретного вирусного штама при определенных условиях, распределена во множество контейнеров и хранится при определенных условиях;

"главный трансгенный банк" (master transgenic bank) - аналогично определению главного банка клеток, но в отношении трансгенных растений или животных;

"закрытая система" (closed system) - система, в которой активная фармацевтическая субстанция или лекарственный препарат не подвержены непосредственному влиянию производственной среды;

"зона" (area) - определенный набор помещений в пределах одного здания, в которых производится один или несколько лекарственных препаратов и которые имеют отдельную систему воздухоподготовки;

"зооноз" (zoonosis) - инфекционные и инвазионные заболевания животных, которые при определенных условиях могут передаваться человеку;

"использование в условиях изоляции" (contained use) - любая деятельность, при которой генетически модифицированные организмы получают, культивируют, хранят, транспортируют, разрушают, уничтожают или используют каким-либо способом и при которой используются специальные меры изоляции для ограничения распространения этих организмов и обеспечения безопасности населения и окружающей среды;

"исходное сырье" (raw materials) - любые субстанции, используемые для производства или экстрагирования активных фармацевтических субстанций, но не являющиеся их источником, такие как реагенты, среды для культивирования, сыворотка телячьих эмбрионов, добавки и буферы для хроматографии и др.;

"исходные материалы" (starting materials) - все материалы, из которых активная фармацевтическая субстанция производится или экстрагируется. Для биологических лекарственных препаратов исходные материалы представляют собой любые субстанции биологического происхождения, такие как микроорганизмы, органы и ткани растительного или животного происхождения, клетки или жидкости (включая кровь и плазму) человеческого или животного происхождения, также биотехнологические клеточные субстраты (рекомбинантные и природные), включая первичные клетки;

"клеточный запас" (cell stock) - первичные клетки, размножившиеся до заданного количества клеток, аликвоты которых отбираются и используются в качестве исходного материала для производства ограниченного количества серий лекарственных препаратов на основе клеток;

"моноклональные антитела" (monoclonal antibodies (MAb)) - гомогенная популяция антител, способных присоединяться к единственному эпитопу (антигенной детерминанте), полученная из единственного клона лимфоцитов или с помощью технологии рекомбинантной ДНК;

"ответственное лицо" (Responsible Person, (RP)) - данное определение используется в значении, установленном приложением

№ 14 Стандарта надлежащей производственной практики;

"перенос генов (gene transfer)" - процесс переноса гена в клетки, включающий в себя систему экспрессии, содержащуюся в системе доставки, которая называется вектором. Вектор может быть как вирусного, так и невирусного происхождения. После переноса генов, генетически модифицированные клетки также могут иметь название " трансформированные клетки";

"питающие клетки" (feeder cells) - клетки, используемые в комбинированной культуре для поддержания плюрипотентности (способности дифференцироваться в множество специализированных типов клеток) стволовых клеток. Для культуры человеческих эмбриональных стволовых клеток типичные питающие слои состоят из эмбриональных фибробластов мыши (ЭФМ) или эмбриональных фибробластов человека (ЭФЧ), в которых специальными методами предотвращено деление;

"плазмида" (plasmid) - часть ДНК, обычно существующая в бактериальной клетке в виде кольцевой структуры, отделенной от клеточной хромосомы. Плазмида может быть модифицирована с помощью методов молекулярной биологии, выделена из бактериальной клетки и использована для переноса и встраивания ее ДНК в геном другой клетки;

"поддерживающая система" (scaffold) - средство поддержки, средство доставки или матрица, которые обеспечивают структуру или содействуют миграции, связыванию или транспорту клеток и (или) биологически активных молекул;

"поликлональные антитела" (polyclonal antibodies) - антитела, полученные от нескольких клонов лимфоцитов и выработанные человеческим или животным организмом в ответ на введение антигена;

"помещение для производства нескольких лекарственных препаратов" (multi-product facility) - помещение для последовательного производства или производства по принципу кампаний различных групп биологических активных фармацевтических субстанций и лекарственных препаратов и в котором комплект используемого оборудования может быть специализированным или неспециализированным для каждого отдельного типа субстанций или лекарственных препаратов;

"преднамеренный выброс" (deliberate release) - преднамеренный выпуск в окружающую среду генетически модифицированных организмов, для которых не используются специальные меры изоляции для ограничения распространения этих организмов и обеспечения безопасности населения и окружающей среды;

"производство по принципу кампаний" (campaigned manufacture) - последовательное производство ряда серий одного и того же лекарственного препарата в течение определенного периода времени, после которого проводятся строгие контрольные мероприятия перед переключением на производство другого лекарственного препарата. Лекарственные препараты не производятся одновременно, но для их производства может быть использовано одно и то же оборудование;

"промежуточная продукция" (intermediate product) - данное определение используется в значении, установленном разделом "Термины и определения" Стандарта надлежащей производственной практики и разделом "Термины и определения" части II Стандарта надлежащей производственной практики;

"процедура ретроспективного анализа" (look-back) - документально оформленная процедура, обеспечивающая отслеживание биологических активных фармацевтических субстанций или лекарственных препаратов несоответствующего качества вследствие использования выбракованных животных или человеческих материалов из-за присутствия в этих материалах контаминирующего агента или при выявлении негативных факторов у животных или людей, являющихся источником этих материалов;

"рабочий банк клеток" (working cell bank(WCB)) - гомогенный пул микроорганизмов или клеток, полученных из главного банка клеток однородно распределенных в определенное число контейнеров. Рабочий банк клеток хранится в условиях, обеспечивающих его стабильность и использование в производстве;

"рабочий вирусный посевной материал" (working virus seed (WVS)) - гомогенный пул вирусов, полученных из главного вирусного посевного материала и однородно распределенных в определенное число контейнеров. Рабочий вирусный посевной материал хранится в условиях, обеспечивающих его стабильность и использование в производстве;

"рабочий трансгенный банк" (working transgenic bank) - гомогенный пул клеток трансгенных растений или животных, полученных из главного трансгенного банка и однородно распределенных в определенное число контейнеров. Рабочий трансгенный банк хранится в условиях, обеспечивающих его стабильность и использование в производстве;

"свободные от специфических патогенов" (specified pathogen free (SPF)) - животные материалы (например, куры, эмбрионы или культуры клеток), использующиеся для производства или контроля качества биологических лекарственных препаратов, полученные из групп животных (например, стад или стай), свободных от определенных патогенов. Такие стада или стаи определяются как группы животных, которые живут в общей среде и имеют ухаживающий за ними персонал, который не пребывает в контакте с животными, не свободными от специфических патогенов;

"соматические клетки" (somatic cells) - все клетки тела человека или животного, кроме репродуктивных клеток. Эти клетки могут быть аутологичными (от того же пациента), аллогенными (от другого человека) или ксеногенными (от животного) соматическими живыми клетками, манипуляции с которыми или изменение которых проводились в условиях вне живого организма с последующим введением в организм человека для достижения терапевтического, диагностического или профилактического действия;

"трансгенный" (transgenic) - организм, содержащий в своей обычной генетической структуре чужеродный ген для экспрессии биологических фармацевтических материалов;

"уровень биологической безопасности" (biosafety level (BSL)) - условия изоляции, требующиеся для безопасной работы с микроорганизмами разных уровней патогенности, начиная от 4-й группы патогенности (наименьший риск, маловероятно приводящий к заболеванию человека) и до 1-й группы патогенности (наивысший риск, вызывающий тяжелые легко распространяемые заболевания);

"чистая культура" (аксеничная культура) (mono sepsis (axenic)) - культура, содержащая одинаковые микроорганизмы и не контаминированная любыми другими организмами.

Приложение № 3
Стандарта надлежащей
производственной практики

Требования производству радиофармацевтических лекарственных препаратов

Принцип

Производство радиофармацевтических лекарственных средств организовано в соответствии с принципами, приведенными в частях I и II Стандарта надлежащей производственной практики. Настоящее приложение устанавливает правила, специфические для производства радиофармацевтических лекарственных средств.

Настоящее приложение не распространятся на изготовление радиофармацевтических лекарственных средств в специализированных аптеках (в больничных или действующих самостоятельно) с использованием радионуклидных генераторов и наборов реагентов в соответствии с законодательством.

В соответствии с требованиями радиационной безопасности ответственность за применение радиации в медицинских целях лежит на медицинских работниках. При применении радиофармацевтических лекарственных средств в диагностических и терапевтических целях обеспечено, при необходимости, наличие специалиста по медицинской физике.

Настоящее приложение распространяется также на радиофармацевтические лекарственные средства, использующиеся в клинических исследованиях.

Транспортирование радиофармацевтических лекарственных средств выполняется в соответствии с требованиями по радиационной безопасности Международного агентства по атомной энергии (МАГАТЭ) и требованиями законодательства.

Могут использоваться методы, отличающиеся от приведенных в настоящем приложении, но позволяющие выполнять требования по обеспечению качества продукции. Иные методы валидируются и обеспечивают уровень качества, по крайней мере, эквивалентный требованиям настоящего приложения.

Введение

1. Производство радиофармацевтических лекарственных средств и обращение с ними представляет потенциальную опасность. Уровень рисков зависит, в частности, от типа ионизирующего излучения, энергии излучения и периода полураспада радионуклидов. Особое внимание следует уделять предотвращению перекрестной контаминации, хранению остатков радиоактивных материалов и удалению отходов.

2. Из-за того, что некоторые радионуклиды имеют короткий срок хранения, допускается выпускать в обращение содержащие их радиофармацевтические лекарственные средства до завершения испытаний контроля качества. В этом случае в специальной процедуре четко и подробно определяет порядок выдачи разрешения на выпуск, включая ответственность персонала и непрерывную оценку эффективности системы обеспечения качества.

3. Областью применения настоящего приложения является деятельность промышленных производств, ядерных центров, институтов и ПЭТ-центров по производству и контролю качества следующих типов продукции:

радиофармацевтических лекарственных средств;

радиофармацевтических лекарственных средств для ПЭТ (позитронно-эмиссионной томографии); радиоактивных предшественников для производства радиофармацевтических лекарственных препаратов;

радионуклидных генераторов.

В и д производства	Действие не	Следует выполнять требования частей II и I Стандарта надлежащей производственной практики			
	распростра няется				
	*	(по мере приближения стадии			
		производства к готовому продукту требования			
		усиливаются), включая соответствующие приложения			
Радиофармацевт и-	продукция	химический	стадии	обработка,	асептическое
ч е с к и е лекарственные	реакторов и	синтез	очистки	приготовление,	производство
средства;	циклотронов**			дозирование	или финишная
радиофармацевт и-					стерилизация
ч е с к и е лекарственные					
средства для ПЭТ;					
радиоактивные					
предшественник и					
Радионуклидные	продукция	технологический процесс (сборка колонки, генератора,			

генераторы	реакторов и	зарядка генератора и др.)
	циклотронов2	

_____

* Мишень и система передачи от циклотрона к установке синтеза могут рассматриваться как первая стадия производства активных фармацевтических субстанций.

** Продукция, полученная в результате радиохимического выделения радионуклида из облученной радиоактивной мишени.

*** Продукция, полученная в результате радиохимического выделения материнского радионуклида из облученной радиоактивной мишени.

4. Производитель готового радиофармацевтического лекарственного средства имеет описание технологического процесса производства активной фармацевтической субстанции, готового радиофармацевтического лекарственного средства и указать, какие требования Стандарта надлежащей производственной практики (часть I или II) распространяются на различные технологические операции (стадии).

5. Производство радиофармацевтических лекарственных средств выполнятся в соответствии с требованиями норм радиационной безопасности.

6. Производство радиофармацевтических лекарственных средств, предназначенных для парентерального введения, выполнятся в соответствии с требованиями, предъявляемыми к стерильности таких лекарственных средств, с соблюдением в соответствующих случаях асептических условий производства в соответствии с приложением № 1 Стандарта надлежащей производственной практики.

7. Спецификации и методы контроля качества радиофармацевтических лекарственных средств устанавливаются в Фармакопее Евразийского экономического союза либо в национальных фармакопеях или в регистрационных досье на эти лекарственные средства.

Клинические исследования

8. На производство радиофармацевтических лекарственных средств, предназначенных для клинических исследований, распространяются также требования приложения № 13 Стандарта надлежащей производственной практики.

Обеспечение качества

9. Обеспечение качества при производстве радиофармацевтических лекарственных средств имеет особое значение в виду их специфических особенностей, малых объемов серий и в некоторых случаях необходимости их медицинского применения до завершения контроля качества.

10. Защита продукции от контаминации и перекрестной контаминации обеспечивает так же, как и при производстве любых лекарственных средств. Но в

данном случае предъявляется дополнительное требование по защите производственной среды и персонала от ионизирующего излучения. Это означает, что система обеспечения качества приобретает исключительно важное значение.

11. Очень важным является тщательная регистрация данных мониторинга помещений и процессов. Оценка этих данных является частью процесса выпуска серии в обращение.

12. При производстве радиофармацевтических лекарственных средств в необходимом объеме проводит квалификацию и валидацию. Для определения объема работ по квалификации и валидации применяется подход, основанный на управлении рисками, с особым вниманием к комбинации требований Стандарта надлежащей производственной практики и радиационной безопасности.

Персонал

13. Все технологические операции выполняются персоналом, имеющим специальную подготовку по радиационной безопасности. Персонал, занятый в производстве, контроле качества и выпуске радиофармацевтических лекарственных средств, проходит соответствующее обучение, связанное с особенностями системы обеспечения качества радиофармацевтических лекарственных средств. Уполномоченное лицо несет полную ответственность за выпуск радиофармацевтических лекарственных средств.

14. Персонал, работающий в зонах производства радиофармацевтических лекарственных средств (включая занятый уборкой и техническим обслуживанием), проходит дополнительное обучение, связанное со спецификой процессов и продукции.

15. Если производственные помещения и оборудование используются также для проведения исследований, то исследовательский персонал проходит обучение Стандарта надлежащей производственной практики. Служба обеспечения качества рассматривает и дает разрешение на проведение работ, связанных с исследованиями, для того чтобы исключить их опасное влияние на производство.

Помещения и оборудование

Общие положения

16. Производство радиофармацевтических лекарственных средств проводится в контролируемых зонах, в которых выполняются требования к производственной среде и радиационной безопасности. Все технологические операции выполняются в помещениях и на оборудовании, специально предназначенных для производства радиофармацевтических лекарственных средств.

17. Следует принять меры по предотвращению перекрестной контаминации от персонала, исходного сырья и материалов, радионуклидов и пр. Везде, где это возможно, следует использовать закрытое или изолированное оборудование. При использовании оборудования открытого типа или при открывании оборудования следует принять меры по сведению риска контаминации к минимуму. При оценке

рисков следует показать, что чистота производственной среды удовлетворяет требованиям, предъявляемым к типу выпускаемой продукции.

18. Вход в производственные зоны осуществляется через помещения для переодевания (санпропускники) и разрешен исключительно для персонала, имеющего право доступа в них.

19. Следует проводить мониторинг рабочих мест и производственной среды в отношении уровня радиации, концентрации частиц и микроорганизмов. Порядок проведения мониторинга устанавливается при квалификации эксплуатации (PQ).

20. Для гарантии того, что используемые помещения и оборудование являются соответствующими и прошедшими квалификацию, необходимо проводить профилактическое техническое обслуживание, калибровку и квалификацию. Эти работы выполняются подготовленным персоналом, а факт их проведения и полученные результаты оформляются в форме письменного документа.

21. Следует принять меры по защите производственной зоны от радиоактивного загрязнения. Следует организовать надлежащий контроль радиоактивных загрязнений прямым методом с помощью дозиметров или косвенно - методом смывов в установленном порядке.

22. Поверхности оборудования, соприкасающиеся с продуктом, не вступают с ним в реакцию, не выделяют и не абсорбируют продукт, чтобы таким образом не изменить качество радиофармацевтического лекарственного средства.

23. Рециркуляция воздуха из помещений, в которых выполняется работа с радиофармацевтическими лекарственными средствами, не допускается, за исключением случаев, когда применение рециркуляции обосновано. В вытяжных системах предусмотрена защита от загрязнения окружающей среды радиоактивными частицами и газами. В контролируемых зонах предусмотрена защита от контаминации частицами и микроорганизмами.

24. В целях недопущения распространения радиоактивных частиц, в зонах, где находится открытый продукт, необходимо поддерживать отрицательное давление по отношению к окружающим зонам. В то же время следует защитить продукт от контаминации из производственной среды. Это может быть достигнуто за счет применения барьерной технологии и воздушных шлюзов, работающих по принципу каскада давлений.

Производство стерильной продукции

25. Стерильные радиофармацевтические лекарственные средства разделяются на две группы: лекарственные препараты, выпускаемые в асептических условиях, и лекарственные препараты, подлежащие финишной стерилизации. В производстве поддерживается уровень чистоты производственной среды, соответствующий виду выполняемых операций. Соблюдаются требования к чистоте рабочих зон, в которых продукция или первичная (внутренняя) упаковка может находиться в контакте с

окружающим воздухом, приведенные в приложении № 1 Стандарта надлежащей производственной практики.

26. Для определения требований к перепадам давления, направлению потока воздуха и его качеству могут использоваться методы оценки рисков.

27. В закрытых автоматизированных системах, представляющих собой, как правило , горячие камеры с размещением в них установок химического синтеза, систем очистки, стерилизующей фильтрации "на линии", достаточно обеспечить класс чистоты С. В горячие камеры, находящиеся в закрытом состоянии, подается воздух после фильтрации с высокой степенью чистоты. Асептические операции выполняются в помещении (зоне) класса А.

28. До начала производства сборка стерильного оборудования и компонентов (трубок, стерилизующих фильтров), подсоединение линий подачи жидкостей к укупоренным герметичным стерильным флаконам, выполняются в асептических условиях.

Документация

29. Все документы, касающиеся производства радиофармацевтических лекарственных средств, разрабатываются, согласовываются, утверждаются и выдаются в соответствии с процедурой, принятой в форме письменного документа.

30. Требования к исходному сырью, упаковочным материалам, материалам для маркировки, критическим для качества промежуточным материалам и готовым радиофармацевтическим лекарственным средствам указаны в спецификациях. Имеются спецификации на критические для качества материалы и компоненты (вспомогательные материалы, уплотнения, наборы для стерилизующей фильтрации и др .), используемые в процессе производства и способные оказать критическое влияние на качество продукции.

31. Для радиофармацевтических лекарственных средств следует установить критерии приемлемости, включая спецификации на момент выпуска и на период срока годности (например, для радиохимической чистоты, объемной активности, радионуклидной чистоты и удельной активности).

32. В записях по использованию, очистке, дезинфекции или стерилизации, техническому обслуживанию основного оборудования следует указывать дату и время выполнения операции, имеется подпись лица, выполнившего работу, и, при необходимости, следует указывать наименование продукции и номер серии.

33. Записи следует хранить не менее 3 лет, если иное не установлено законодательством.

Производство

34. С целью сведения к минимуму риска перекрестного загрязнения радиоактивными веществами или перепутывания материалов не допускается

одновременное производство различных радиофармацевтических лекарственных средств в одной рабочей зоне (горячей камере, ламинарной зоне или шкафу).

35. Особое внимание следует уделять валидации, включая валидацию компьютеризированных систем в соответствии с приложением № 11 Стандарта надлежащей производственной практики. Новые процессы проходят перспективную валидацию.

36. Критические параметры следует, как правило, определять до или в процессе проведения валидации. При этом определяют допустимые предельные значения изменений параметров, необходимые для стабильного производства.

37. Для продуктов, наполняемых в асептических условиях, следует проводить контроль целостности мембранных фильтров, с учетом необходимости обеспечения радиационной безопасности и сохранения стерильности фильтров.

38. Учитывая радиационную активность готовой продукции, допускается наносить маркировку на первичную упаковку до начала производства. На стерильные пустые закрытые флаконы может быть нанесена маркировка с частичной информацией до операции наполнения, при этом стерильность не нарушена и нет помех для визуального контроля наполненных флаконов.

Контроль качества

39. Некоторые радиофармацевтические лекарственные средства могут быть выпущены и использованы на основе оценки документации на серию до завершения всех химических и микробиологических испытаний.

Оформление разрешения на выпуск радиофармацевтических лекарственных средств может быть выполнено в 2 и более этапов до и после завершения аналитического контроля в полном объеме:

a) оценка назначенным лицом записей по производству серии, которое охватывает условия производства и аналитический контроль, проведенные до момента разрешения транспортировки радиофармацевтического лекарственного средства в статусе " карантин" в клиническое подразделение;

b) Уполномоченное лицо выдает разрешение на выпуск после проведения оценки окончательных результатов аналитического контроля, всех отклонений от нормального процесса, которые оформлены документально, обоснованы и утверждены. Если некоторые результаты контроля невозможно получить до использования лекарственного средства, то Уполномоченному лицу следует оформить разрешение на выпуск лекарственного средства условно до начала его использования и окончательно оформить разрешение на выпуск лекарственного средства после получения всех результатов контроля.

40. Большинство радиофармацевтических лекарственных средств используется в течение короткого периода времени, что обусловлено коротким периодом полураспада радионуклидов, поэтому их срок годности четко указан.

41. Радиофармацевтические лекарственные средства, содержащие радионуклиды с большим периодом полураспада, следует контролировать на соответствие всем требованиям до оформления разрешения на выпуск Уполномоченным лицом.

42. Контроль проб может быть проведен не сразу после их отбора, чтобы обеспечить требуемое снижение уровня активности. Все виды контроля, включая контроль на стерильность, проводят быстро.

43. Процедура, принятая в форме письменного документа, устанавливает порядок оценки продукции и результатов контроля до отправки продукции.

44. Продукция, не соответствующая установленным требованиям, отклонена. Если предусмотрена переработка материала, то она выполняется по заранее утвержденной процедуре. Готовая продукция соответствует установленным требованиям, что подтверждено до ее выпуска. Не допускается переработка возвращенной продукции, с которой следует обращаться как с радиоактивными отходами.

45. В специальной процедуре определен порядок действий Уполномоченного лица в случае обнаружения несоответствия продукции требованиям спецификации после ее отгрузки до истечения срока годности. Такие случаи расследуются, выполняются необходимые предупреждающие и корректирующие мероприятия для недопущения подобных ситуаций в будущем. Этот процесс документально оформляется.

46. При необходимости информируется ответственный персонал медицинского учреждения. Для содействия этому обеспечивается прослеживаемость в отношении радиофармацевтических лекарственных средств.

47. Установлен порядок контроля исходного сырья и материалов. При выборе и утверждении поставщика убеждаются в том, что поставляемые им исходное сырье и материалы неизменно соответствуют требованиям спецификаций. Исходное сырье, упаковочные материалы и вспомогательные материалы для критических процессов приобретаются только у утвержденных поставщиков.

Контрольные и архивные образцы

48. От каждой серии нерасфасованных радиофармацевтических лекарственных средств отобрано достаточное количество образцов, которые хранятся не менее 6 месяцев с момента истечения срока годности готовой продукции, если иное не установлено в процессе управления рисками.

49. Образцы используемого в производстве исходного сырья, за исключением растворителей, газов и воды, хранятся не менее 2 лет после выпуска продукции. Этот срок сокращается, если в спецификации на сырье указан более короткий период стабильности.

50. По согласованию с уполномоченным органом может быть определен иной порядок отбора и хранения проб исходного сырья, материалов, продукции, произведенных по индивидуальному заказу или малых количествах или если их хранение может вызвать особые трудности.

Реализация

51. Для радиофармацевтических лекарственных средств допускается реализация готовой продукции в контролируемых условиях до получения результатов всех необходимых испытаний. При этом гарантируется, что лекарственный препарат не будет применен в медицинском учреждении до получения удовлетворительных результатов испытаний и их оценки Уполномоченным лицом, с учетом положений пункта 39 настоящего приложения.

Определения

"горячая камера" (hot-cell) - экранированное рабочее место для производства и обращения с радиоактивными материалами. Горячая камера не обязательно является изолятором;

"приготовление" (preparation) - подготовка набора в медицинском учреждении путем внесения в него радионуклида, элюированного из генератора, или с помощью радиоактивных предшественников. Наборы, генераторы и радиоактивные предшественники зарегистрированы в установленном порядке;

"радиофармацевтические лекарственные средства" - лекарственные средства, которые содержат в готовой для использования форме один радионуклид или несколько радионуклидов (радиоактивных изотопов);

"радиоактивный предшественник" (radiopharmaceutical precursor) - радиоактивное вещество, предназначенное для введения радионуклидной метки в другое вещество перед его применением;

"уполномоченное лицо" (qualified Person) -лицо, назначенное производителем лекарственных средств, которое осуществляет подтверждение соответствия лекарственных средств требованиям, установленным при их государственной регистрации, и гарантирует, что лекарственные средства произведены в соответствии с требованиями Стандарта надлежащей производственной практики. Обязанности уполномоченного лица детально описаны в главе 2 части I и приложении № 16 Стандарта надлежащей производственной практики.

Приложение № 6
Стандарта надлежащей
производственной практики

Требования к производству медицинских газов

Принцип

Производство медицинских газов, относящихся к лекарственным средствам, следует осуществлять в соответствии с законодательством. Настоящий документ устанавливает требования к производству газов как активных фармацевтических субстанций (далее - АФС) и производству газов для медицинского применения.

Разграничение между производством АФС и лекарственных препаратов (медицинских газов) четко определено в каждом регистрационном досье. Обычно стадии производства и очистки газов относят к производству АФС. К производству лекарственных препаратов относят газы, поступающие на последующие этапы производства из контейнеров первичного хранения.

Производство газов как АФС следует осуществлять в соответствии с требованиями, указанными в разделе II Стандарта надлежащей производственной практики, настоящим документом и другими соответствующими приложениями Стандарта.

Производство лекарственных препаратов (медицинских газов) следует осуществлять в соответствии с требованиями, указанными в части I Стандарта, настоящим документом и другими соответствующими приложениями Стандарта.

В исключительных случаях непрерывные процессы, начиная с исходного сырья для производства АФС до производства лекарственного препарата, при которых невозможно промежуточное хранение газа, рассматривают как производство лекарственных препаратов. Это четко указано в регистрационном досье.

Положения настоящего документа не распространяются на производство и обращение медицинских газов в медицинских учреждениях, если такой процесс не является промышленным производством. Тем не менее, соответствующие разделы настоящего документа могут быть использованы в качестве основы для организации этой работы.

Производство газов как активных фармацевтических субстанций

Газы как активные фармацевтические субстанции могут быть получены путем химического синтеза или из натуральных источников путем их очистки (при необходимости) (например, на заводах по разделению воздуха).

1. Технологические процессы получения газов этими двумя методами следует осуществлять в соответствии с требованиями, указанными в части II Стандарта, с учетом следующего:

a) требования к исходному сырью для активных фармацевтических субстанций (раздел 7 части II Стандарта) не применимы к производству активных фармацевтических субстанций (далее - АФС) - газов методом разделения воздуха (однако производитель гарантирует, что качество используемого воздуха соответствует установленному и изменения качества воздуха из внешней среды не будут оказывать влияние на качество газов, производимых как АФС);

b) требования к непрерывному изучению стабильности активных фармацевтических субстанций (пункт 11.5 части II Стандарта), осуществляемому с целью подтверждения условий хранения и срока годности (или даты повторного контроля) (пункт 11.2 части II Стандарта) не применяются в случае, если в качестве данных первичного изучения стабильности были использованы литературные данные;

c) требования к контрольным и архивным образцам (пункт 11.7 части II Стандарта) не применяются к газам как активным фармацевтическим субстанциям, если иное не установлено.

2. Следует проводить постоянный мониторинг качества газов как активных фармацевтических субстанций, производимых непрерывным методом (например, разделением воздуха). Результаты мониторинга следует хранить в виде, позволяющем осуществлять оценку тенденций.

3. Кроме того:

a) условия транспортирования и доставки нерасфасованных газов как активных фармацевтических субстанций соответствуют требованиям, установленным для медицинских газов (пункты 19 - 21 настоящего документа);

b) операции наполнения баллонов или переносных криогенных емкостей газами как активными фармацевтическими субстанциями следует проводить в соответствии с требованиями, установленными для медицинских газов (пункты 22 - 37 настоящего документа), и требованиями раздела 9 части II Стандарта.

Производство медицинских газов

Производство медицинских газов, как правило, осуществляется в закрытом оборудовании. В связи с этим риск контаминации данной продукции из производственной среды является минимальным. Однако существует риск контаминации (или перекрестной контаминации другими газами) в особенности при повторном использовании емкостей.

4. Требования, применяемые к баллонам, следует также применять к группам (связкам) баллонов (за исключением случев хранения и транспортирования в специальных контейнерах).

Персонал

5. Персонал, занятый в производстве и реализации медицинских газов, проходит соответствующее обучение требованиям Стандарта, специфическим в отношении данного вида продукции. Персонал знает критически важные аспекты и возможную опасность, которую лекарственные препараты в виде медицинских газов могут представлять для пациентов. Водители, осуществляющие перевозку медицинских газов , также проходят соответствующее обучение.

6. Персонал подрядчиков, который может оказать влияние на качество медицинских газов (например, персонал, осуществляющий техническое обслуживание баллонов или клапанов), проходит соответствующее обучение.

Помещения и оборудование

Помещения

7. Баллоны и переносные криогенные емкости необходимо проверять, подготавливать, наполнять и хранить в зонах, отделенных от зон работы с немедицинскими газами. Запрещается обмен баллонами (переносными криогенными

емкостями) между этими зонами. Однако в одних и тех же зонах допускаются контроль , подготовка, наполнение и хранение других газов, если требования к ним соответствуют требованиям к медицинским газам, а производственные операции осуществляются в соответствии с требованиями Стандарта.

8. Помещения, в которых выполняются операции по производству, проведению испытаний и хранению медицинских газов, имеют площадь, достаточную для исключения риска перепутывания. Планировка помещений обеспечивает:

a) отдельные маркированные зоны для различных газов;

b) однозначное обозначение и разделение пустых баллонов (переносных криогенных емкостей) и баллонов (переносных криогенных емкостей), находящихся на разных стадиях производства (например, надписи: "ожидает контроля", "ожидает наполнения", "карантин", "разрешен", "отклонен", "готов к отправке").

Способ, используемый для достижения различных уровней разделения, зависит от характера, объема и сложности технологического процесса. Мерами по разделению могут быть разметка по зонам на полу, перегородки, барьеры, обозначения и др.

9. После сортировки или технического обслуживания пустые баллоны (переносные криогенные емкости) и наполненные баллоны (переносные криогенные емкости) следует хранить под навесами, защищающими их от неблагоприятных погодных условий. Наполненные баллоны (переносные криогенные емкости) следует хранить в условиях, гарантирующих их доставку в чистом виде, который отвечает условиям, в которых они будут использоваться.

10. Обеспечивается особые условия хранения, соответствующие требованиям регистрационного досье (например, для газовых смесей, в которых происходит разделение фаз в случае замораживания).

Оборудование

11. Оборудование спроектировано таким образом, чтобы гарантировать, что надлежащий газ наполняется в надлежащий контейнер. Как правило, нет соединений между трубопроводами, по которым проходят различные газы. В случае, если такие соединения необходимы (например, оборудование, используемое для наполнения смесями газов), путем проведения квалификации необходимо гарантировать отсутствие риска перекрестной контаминации разными газами. В дополнение к этому распределительные коллекторы оборудованы специфическими соединительными элементами. Требования к использованию распределительных коллекторов и их соединений с клапанами баллонов могут быть установлены в соответствующих нормативных правовых актах. Использование на одном производственном участке соединений, соответствующих различным стандартам, следует тщательно контролировать, также, как и использование адаптеров, применение которых бывает необходимым в некоторых случаях соединения специфических систем наполнения.

12. Резервуары для хранения и передвижные цистерны для доставки предназначены только для одного вида газа определенного качества. Медицинские газы могут храниться или транспортироваться в тех же резервуарах, что и аналогичные немедицинские газы, при условии, что качество последних по меньшей мере эквивалентно качеству медицинских газов и соблюдаются требования Стандарта. В таких случаях осуществлена и документально оформлена процедура управления рисками.

13. Общая система распределения газа с коллекторами медицинского и немедицинского назначения используется лишь при наличии валидированного метода недопущения обратного потока газа из немедицинской системы в медицинскую систему.

14. Специально предназначенные коллекторы наполнения для одного медицинского газа или определенной смеси медицинских газов. В исключительных случаях допускается наполнение газов для других медицинских целей с использованием коллекторов, предназначенных для медицинских газов, если доказана такая возможность и весь процесс находится под контролем. В этих случаях качество немедицинского газа по крайней мере равным требуемому качеству медицинского газа и соблюдаются требования Стандарта. Наполнение производится по принципу организации циклов производства.

15. Работы по ремонту и техническому обслуживанию оборудования (включая очистку и продувку оборудования) не влияют на качество медицинских газов. В частности, разработаны и документально оформлены мероприятия, проводимые после ремонта и технического обслуживания оборудования, включающих разгерметизацию систем. Особенно важным является подтверждение того, что оборудование свободно от любой контаминации, которая может оказать влияние на качество готового продукта до выпуска его в реализацию. Записи проведенных работ сохраняются.

16. Разработаны и документально оформлены процедуры, осуществляемые при возврате цистерны на участок работы с медицинскими газами (после транспортирования немедицинского газа условиях, указанных в пункте 12 настоящего документа, или после операций по техническому обслуживанию). Такая процедура включает в себя аналитические испытания на наличие остатков продукта.

Документация

17. Данные, включенные в досье на каждую серию наполненных баллонов (переносных криогенных емкостей), обеспечивают для каждого наполненного баллона прослеживаемость информации о всех основных параметрах соответствующих стадий наполнения. Записи, относящиеся к серии (досье на серию), как правило, содержат следующую информацию:

a) наименование продукции;

b) номер серии;

c) дата и время проведения операции по наполнению;

d) персонал, выполнявший существенные этапы процесса (например, очистку линий , получение исходного сырья и материалов, подготовку линий наполнения, проведение наполнения и др.);

e) ссылка на номер серии газа, который использовался для операций по наполнению в соответствии с пунктом 22 настоящего документа, включая его статус (разрешение к наполнению);

f) оборудование, которое использовалось (например, коллектор наполнения);

g) количество баллонов (переносных криогенных емкостей) до операции наполнения, включая идентификационные данные каждой емкости и ее геометрический объем;

h) операции, выполненные до наполнения (в соответствии с пунктом 30 настоящего документа);

i) ключевые параметры, необходимые для подтверждения правильности проведения операции по наполнению при стандартных условиях;

j) результаты соответствующих проверок, гарантирующих, что баллоны (переносные криогенные емкости) были наполнены;

k) образец этикетки серии;

l) спецификация лекарственного средства и результаты испытаний по контролю качества (включая ссылки на текущее состояние калибровки оборудования, использованного в ходе испытаний);

m) количество отклоненных баллонов (переносных криогенных емкостей) с указанием их индивидуальных идентификационных данных причины отклонения;

n) подробные сведения о всех проблемах и отклонениях, утвержденное разрешение на любое отклонение от инструкций по наполнению;

o) разрешение уполномоченного лица на выпуск серии, дата и его подпись.

18. Сохраняется досье на каждую серию газа, предназначенную для наполнения резервуаров в медицинских учреждениях. Требования к содержанию таких досье зависят от требований соответствующих нормативных правовых актов, но, как правило , досье включает в себя следующую информацию:

a) наименование продукции;

b) номер серии;

c) ссылка на идентификационный номер емкости (цистерны), которой серия разрешена к реализации;

d) дата и время операции по наполнению;

e) персонал, выполнивший наполнение емкости (цистерны);

f) информация о контейнере, из которого производилось наполнение, и о газе, использовавшемся для наполнения;

g) сведения обо всех существенных деталях наполнения;

h) спецификация на готовый лекарственный препарат и результаты контроля качества (включая ссылки на текущее состояние калибровки оборудования, использованного в ходе испытаний);

i) подробные сведения обо всех проблемах и отклонениях, утвержденное разрешение на любое отклонение от инструкций по наполнению;

j) разрешение уполномоченного лица на выпуск серии, дата и его подпись.

Производство

Перемещение и доставка криогенных и сжиженных газов

19. Перемещение криогенных или сжиженных газов с места первичного хранения (включая контроль перед перемещением) следует осуществлять в соответствии с валидированными процедурами, разработанными с целью предотвращения возможной контаминации. Трубопровод, по которому перемещается газ, оборудован обратным клапаном или другим соответствующим устройством. Гибкие соединения, нестационарные соединительные шланги и средства для соединения перед использованием промыты потоком соответствующего газа.

20. Шланги, используемые для наполнения резервуаров и цистерн, оборудованы средствами для соединения, специально предназначенными для данной продукции. Использование адаптеров, позволяющих подключать резервуары и цистерны, контролируются надлежащим образом.

21. Подача газа в резервуары, содержащие аналогичный газ такого же уровня качества, может быть осуществлена при наличии положительных результатов испытаний качества подаваемого газа. Испытуемый образец может быть отобран как из подаваемого газа, так и из резервуара после завершения подачи газа.

Особые меры в отношении наполнения резервуаров, расположенных у потребителей, изложены в пункте 42 настоящего документа.

Наполнение и маркировка баллонов (переносных криогенных емкостей)

22. Перед наполнением баллонов (переносных криогенных емкостей) серия (серии) газа идентифицируется и контролируется в соответствии со спецификациями и разрешена для проведения наполнения.

23. В случае непрерывных процессов, определенных в принципах настоящего документа, для обеспечения соответствия газа спецификациям устанавливают соответствующие точки контроля производства.

24. Баллоны, переносные криогенные емкости и клапаны отвечают установленным техническим спецификациям и требованиям регистрационного досье. Они предназначены только для одного медицинского газа или определенной смеси медицинских газов. Баллоны маркированы с использованием цветовой маркировки по соответствующим стандартам. Для обеспечения соответствующей защиты от контаминации баллоны оснащают клапанами удержания минимального давления с механизмами предотвращения потока газа в обратном направлении.

25. Баллоны, переносные криогенные емкости и клапаны проверяют перед первым использованием в производстве и обслуживают надлежащим образом. При использовании медицинских изделий их техническое обслуживание осуществляется в соответствии с инструкциями производителя.

26. Операции по проверке и техническому обслуживанию не оказывают негативного воздействия на качество и безопасность лекарственного препарата. Вода, используемая для испытаний баллонов гидростатическим давлением, как минимум питьевого качества.

27. Для подтверждения отсутствия контаминации внутреннее состояние баллонов до установки клапана подвергается визуальному осмотру на предмет отсутствия остатков воды или других контаминантов. Эту операцию следует выполнять как часть проверок и технического обслуживания. Она осуществляется в следующих случаях:

новые баллоны впервые используются для медицинских газов;

были проведены испытания гидростатическим давлением или эквивалентным испытанием с демонтажем клапана;

произведена замена клапана.

После установки клапан находится в закрытом состоянии для предотвращения любой контаминации. В случае возникновения любых сомнений относительно внутреннего состояния баллона клапан демонтирован, а баллон подвергнут внутреннему осмотру для обеспечения уверенности в отсутствии контаминации.

28. Производитель лекарственных препаратов несет ответственность за техническое обслуживание и ремонт баллонов, переносных криогенных емкостей и клапанов. При выполнении этих работ по соглашению они выполняются только утвержденными исполнителями. Соглашение содержат технические условия выполнения таких работ. Проводится аудит исполнителей таких работ для обеспечения уверенности в соблюдении ими соответствующих стандартов.

29. В наличии система, позволяющая обеспечивать прослеживаемость баллонов, переносных криогенных емкостей и клапанов.

30. Проверка перед операцией наполнения включает в себя:

а) в случае баллонов - проверку по установленной процедуре наличия остаточного избыточного давления для каждого баллона:

если баллон оборудован клапаном удержания минимального давления, при отсутствии сигнала, свидетельствующего о наличии остаточного избыточного давления , проведена проверка клапана (если клапан функционирует неправильно, баллон отправлен на техническое обслуживание);

если баллон не оборудован клапаном удержания минимального давления и в баллоне не обнаружено остаточного избыточного давления, такой баллон отправлен для проведения дополнительных испытаний с целью проверки отсутствия контаминации водой или другими веществами (дополнительные меры могут включать

в себя визуальный осмотр внутреннего состояния баллона, который проводится после очистки с использованием валидированного метода);

b) проверку для подтверждения того, что идентификационные этикетки предыдущей серии отсутствуют;

c) проверку того, что все поврежденные идентификационные этикетки продукта удалены и заменены;

d) внешний визуальный осмотр каждого баллона, переносной криогенной емкости и клапана с целью выявления раковин, сварочных прожигов, других повреждений, контаминации маслами и при необходимости проведение очистки;

e) проверку соединения патрубка каждого баллона или переносной криогенной емкости на соответствие типу соединения для наполняемого газа;

f) проверку даты следующего испытания клапана (для клапанов, подлежащих периодической проверке);

g) проверку баллонов или переносных криогенных емкостей для обеспечения гарантии проведения всех необходимых испытаний (например, проверку гидростатическим давлением или эквивалентным испытанием) в соответствии с нормативными правовыми актами и проверку действительности результатов этих испытаний;

h) проверку цветовой маркировки каждого баллона в соответствии регистрационным досье (цветовая кодировка устанавливается нормативными правовыми актами.

31. Размер серии определяется в зависимости от операции наполнения.

32. Баллоны, возвращаемые на повторную заправку, тщательно подготовлены с целью минимизации риска контаминации согласно требованиям регистрационного досье. Методики, включающие себя процедуры откачивания и (или) продувки, валидированы.

Для сжатых газов теоретическое содержание примеси при давлении наполнения 200 бар составляет не более 500 объемных частей на 1 000 000 при 15°C. Для других давлений определяются эквивалентные значения.

33. С целью минимизации риска контаминации переносные криогенные емкости, возвращаемые на повторную заправку, тщательно подготавливаются согласно процедурам, описанным в регистрационном досье. В частности переносные емкости, в которых отсутствует остаточное давление, подготовлены с использованием валидированного метода.

34. Для обеспечения гарантии правильного наполнения каждого баллона (переносной криогенной емкости) следует проводить соответствующие проверки.

35. Каждый наполненный баллон до установки устройства контроля первого вскрытия (пункт 36 настоящего документа) проконтролирован на отсутствие утечки с использованием соответствующего метода. Используемый метод контроля не приводит

к контаминации поверхности патрубка клапана баллона, и по возможности такой контроль осуществляется после отбора всех образцов для контроля качества.

36. После наполнения газом патрубки клапанов баллонов закрыты колпачками для защиты от контаминации. На баллоны (переносные криогенные емкости) установлены устройства контроля первого вскрытия.

37. Каждый баллон (переносная криогенная емкость) промаркирован с помощью этикеток. Номер серии и срок годности указан на отдельной этикетке.

38. При производстве медицинских газов путем смешивания двух или более различных газов (в линии для наполнения либо непосредственно в баллонах) используется валидированный метод смешивания, который гарантирует, что газы должным образом смешаны в каждом баллоне и гомогенность смеси обеспечена.

Контроль качества

39. Каждая серия медицинского газа (баллоны, переносные криогенные емкости, резервуары в медицинских учреждениях) проконтролирована в соответствии с регистрационным досье и на каждую серию медицинского газа получено разрешение уполномоченного лица на выпуск.

40. План отбора проб и объем проводимых испытаний отвечают следующим требованиям в отношении баллонов (если в регистрационном досье не установлено иное):

a) если только один медицинский газ наполняется в баллоны с использованием коллектора, к которому одновременно подсоединяются несколько баллонов, газ проконтролирован как минимум из одного баллона для установления подлинности и количественного определения. Образцы отбираются от каждого цикла наполнения при замене баллонов, подключенных к коллектору;

b) если только один медицинский газ наполняется в баллоны в рамках одного производственного цикла в один промежуток времени, по крайней мере один баллон при каждом непрерывном цикле наполнения проверен на подлинность и количественное содержание. Примером непрерывного цикла наполнения является производство в течение одной смены одним и тем же персоналом с использованием одного оборудования и одной серии газа, который расфасовывался;

c) если медицинский газ готовится путем смешивания в баллоне двух или более различных газов из одного и того же распределительного коллектора, газ из каждого баллона проконтролирован на подлинность и количественное содержание всех компонентов газовой смеси. В отношении вспомогательных веществ (при их наличии) испытание на подлинность может выполняться для одного баллона из цикла наполнения (или для каждого непрерывного цикла наполнения). Меньшее количество баллонов может подвергаться испытаниям в случае использования валидированных автоматизированных систем наполнения;

d) в отношении газов, смешивание которых происходит до наполнения, следует соблюдать те же принципы, что и в отношении наполнения одним газом, когда на линии осуществляется непрерывный контроль смеси газов, используемых для наполнения.

В отношении газов, смешивание которых происходит до стадии наполнения, следует придерживаться тех же принципов, как и для газов, смешивание которых проводится в баллонах, при отсутствии на линии непрерывного контроля смеси газов, используемых для наполнения.

Выполняются испытания на содержание воды, если не установлено иное.

Возможно использование других методик отбора образцов и испытаний при наличии как минимум такого же уровня обеспечения качества.

41. Завершающие испытания переносных криогенных емкостей включают испытания на подлинность и количественное определение продукта в каждой емкости, если иное не предусмотрено в регистрационном досье. Выборочный посерийный контроль используется только в случае, если было продемонстрировано, что перед повторным наполнением критические характеристики остаточного газа в каждой емкости остались без изменений.

42. Не требуется проведение отбора образцов после повторного наполнения криогенных емкостей потребителей в месте использования (резервуары в медицинских учреждениях или переносные криогенные емкости) из специально предназначенных цистерн при наличии сопровождающего поставку документа, подтверждающего качество их содержимого. Однако после последовательных повторных наполнений следует удостовериться, что качество газа в емкостях поддерживается на установленном уровне.

43. Не требуется сохранять контрольные и архивные образцы серий продукции, если это не предусмотрено документацией.

44. Не требуется проведение продолжающегося изучения стабильности, если первичное изучение стабильности было заменено библиографическими данными.

Транспортирование газов

45. Наполненные газовые баллоны и переносные криогенные емкости защищены во время транспортирования, частности, доставляется заказчикам в чистом состоянии, соответствующем условиям их дальнейшего использования.

Термины и определения

"амбулаторный криогенный сосуд" (home cryogenic vessel) - переносной термически изолированный контейнер, сконструированный для хранения сжиженного кислорода и использования газообразного кислорода на дому у пациента;

"баллон" (cylinder) - контейнер обычно цилиндрической формы, приспособленный для сжатого, сжиженного или растворенного газа и оснащенный приспособлением для

регулировки спонтанного вытекания газа при атмосферном давлении и комнатной температуре;

"газ" (gas) - вещество или смесь веществ, которые при давлении 1,013 бар и температуре плюс 20 °С находятся полностью в газообразном состоянии или при температуре плюс 50 °С давление их паров превышает 3 бар;

"газ как активная фармацевтическая субстанция" (active substance gas) - газ, предназначенный для использования в качестве активной фармацевтической субстанции для производства лекарственного препарата;

"группа (связка) баллонов" (cylinder bundle) - собранные и закрепленные вместе баллоны, подключенные через распределительный коллектор и транспортируемые и используемые как единое целое;

"испытание гидростатическим давлением" (hydrostatic pressure test) - испытание, проводимое с целью обеспечения безопасности в соответствии с требованиями законодательства и международных норм для проверки того, что баллоны или резервуары могут выдержать запланированное высокое давление;

"клапан" (valve) - устройство для открывания и закрывания контейнера;

"клапан удержания остаточного давления" (minimum pressure retention valve) - клапан, установленный на баллоне и поддерживающий использованном баллоне давление выше атмосферного с целью предотвращения контаминации внутреннего объема баллона;

"контейнер" (container) - криогенный сосуд (бак, цистерна или мобильная криогенная емкость другого типа), баллон, связка баллонов или любая другая упаковка, которые находятся в непосредственном контакте с медицинским газом;

"криогенный газ" (cryogenic gas) - газ, который сжижается при давлении 1,013 бар и температуре ниже минус 150 °С;

"максимальный теоретический остаточный уровень примеси" (maximum theoretical residual impurity) - газообразная примесь от возможного обратного потока газов, оставшаяся после предварительной обработки баллонов перед их наполнением. Расчет максимального теоретического уровня примеси имеет значение только для сжатых газов в предположении, что эти газы ведут себя как идеальные;

"медицинский газ" (medicinal gas) - любой газ или смесь газов, являющиеся лекарственными препаратами;

"обратный клапан" (non-return valve) - клапан, который позволяет потоку проходить только в одном направлении;

"откачивать" (evacuate) - удалять остаточный газ из контейнера (системы) с помощью вакуума до давления меньше чем 1,013 бар;

"переносной криогенный сосуд" (mobile cryogenic vessel) - переносной термически изолированный контейнер, сконструированный для хранения в нем веществ в жидком

состоянии, в контексте настоящего документа этот термин не включает в себя понятие "цистерна";

"продувка" (purge) - удаление остаточного газа из контейнера (системы) путем первоначального нагнетания давления с помощью используемого газа с последующим сбросом давления газа до 1,013 бар;

"разделение воздуха" (air separation) - разделение атмосферного воздуха на составляющие его газы путем фракционной дистилляции при криогенных температурах;

"распределительный коллектор" (manifold) - оборудование или устройство, сконструированное для одновременного опорожнения или наполнения газом одного или более контейнеров;

"резервуар" (tank), "стационарный криогенный сосуд" (fixed cryogenic vessel) - стационарный термически изолированный контейнер для хранения сжиженного или криогенного газа;

"сброс давления" (vent) - операция по удалению остаточного газа из контейнера (системы) до величины остаточного давления 1,013 бар путем соединения контейнера (системы) с атмосферным воздухом;

"сжатый газ" (compressed gas) - газ, который расфасован под давлением с целью транспортирования и остается полностью в газообразном состоянии при температуре выше минус 50 °C;

"сжиженный газ" (liquefied gas) - газ, который расфасован с целью транспортирования и остается частично жидким или твердым при температуре выше минус 50 °C;

"цистерна" (tanker) - термически изолированный контейнер, установленный на транспортное средство для перевозки сжиженного или криогенного газа.

Приложение № 7
Стандарта надлежащей
производственной практики

Требования производству лекарственных растительных препаратов

Принцип

Лекарственные растительные препараты имеют сложную природу и разнообразные характеристики, в связи с чем при их производстве особую роль играет контроль исходных материалов, условий хранения и переработки.

Исходными материалами при производстве лекарственных растительных препаратов могут быть необработанные растения, растительное сырье или промежуточные продукты. Растительное сырье имеет требуемое качество, а подтверждающие это данные предоставлены производителю лекарственного растительного препарата. Для обеспечения постоянного качества растительного сырья

может потребоваться более подробная информация о способе его получения (выращивания). Отбор семян, условия культивирования и сбора урожая являются важными аспектами качества растительного сырья и могут влиять на постоянство качества готового лекарственного препарата. Рекомендации в отношении соответствующей системы обеспечения качества по правилам надлежащего выращивания и сбора растений приведены в Руководстве по правилам надлежащего выращивания и сбора исходного сырья растительного происхождения (Guideline on Good Agricultural and Collection Practice for starting materials of herbal origin) Комитета по растительным лекарственным препаратам Европейского агентства по лекарственным средствам (The Committee on Herbal Medicinal Products - HMPC).

Настоящее приложение распространяется на все исходные материалы растительного происхождения: лекарственные растения, растительное сырье и промежуточные продукты из растительного сырья.

Иллюстрация применения различных правил, в том числе Стандарта надлежащей производственной практики к производству лекарственных растительных препаратов, приведена в таблице.

Виды работ	Правила	Часть II	Часть I
	надлежащего	Стандарта	Стандарта
	выращивания и	надлежащей	надлежащей
	сбора (GACP)	производственной	производственной
		практики	практики
Культивирование и сбор			
растений, водорослей, грибов			
и лишайников, сбор			
экссудатов (выделений)			
Резка и сушка растений,			
водорослей, грибов,			
лишайников и экссудатов			
(выделений)*			
Отжим растений и			
перегонка**			
Измельчение, обработка			
экссудатов, экстракция из			
растений, фракционирование,			
очистка, концентрирование			
или ферментация			
растительных субстанций			

Дальнейшая обработка для			
получения лекарственной			
формы, включая упаковку			
лекарственного препарата			

_____

* Производители гарантируют, что данные стадии осуществляются в соответствии с установленными требованиями. Для начальных стадий применимы стандарты надлежащей практики выращивания и сбора для исходных материалов растительного происхождения (GACP). Стандарт надлежащей производственной практики применяются к производственным стадиям резки и сушки.

** В отношении стадий отжима растений и перегонки (если необходимо, чтобы эти работы составляли неотъемлемую часть операций заготовки с целью сохранения качества продукции в рамках утвержденных спецификаций) считается приемлемым их проведение в условиях заготовки, если культивирование осуществляется в соответствии с GACP. Такие условия рассматриваются как исключение и обосновывают в документах регистрационного досье. Для таких работ, осуществляемых в условиях заготовки, необходимо обеспечить соответствующую документацию, контроль и валидацию согласно принципам Стандарта надлежащей производственной практики. Надзорные органы проводят инспектирование таких работ с целью оценки соответствия Стандарта надлежащей производственной практики.

Помещения и оборудование

Зоны хранения

1. Растительное сырье следует хранить в отдельных зонах. Эти зоны защищены от проникновения в них насекомых и животных, в особенности грызунов. Приняты эффективные меры по предотвращению распространения любых таких животных и микроорганизмов, привносимых с растительным сырьем, для предотвращения ферментации или роста плесени, а также перекрестной контаминации. Следует использовать выделенные зоны для карантина поступающего растительного сырья и растительного сырья, разрешенного для использования.

2. Зона хранения хорошо вентилироваться. Порядок размещения упаковок не препятствует свободной циркуляции воздуха.

3. Особое внимание следует уделять чистоте и надлежащему обслуживанию зон хранения, в особенности в местах образования пыли.

4. Для хранения исходных материалов и растительных препаратов могут потребоваться особые условия в отношении влажности, температуры и защиты от света . Такие условия следует обеспечивать и контролировать.

Производственная зона

5. При отборе проб, взвешивании, смешивании и других технологических операциях с растительным сырьем и промежуточным продуктом, сопровождающихся пылеобразованием, следует принимать особые меры по поддержанию чистоты, а также по предотвращению перекрестного загрязнения (удаление пыли, выделение специальных помещений и т. п.).

Оборудование

6. Оборудование, фильтрующие материалы и др., используемые в производственном процессе, совместимы с растворителем, используемым для экстракции, для предотвращения какого-либо выделения или нежелательной абсорбции растительного сырья, которые могут повлиять на продукцию.

Документация

Спецификации на исходное сырье

7. Производители лекарственных растительных препаратов убеждаются в том, что они используют только те исходные материалы растительного происхождения, которые произведены в соответствии со Стандартом надлежащей производственной практики и регистрационным досье (в соответствии с таблицей настоящего приложения). Имеют в наличии исчерпывающую документацию касательно аудитов поставщиков исходных материалов растительного происхождения, проведенных либо самим производителем лекарственного растительного препарата, либо по его поручению. Результаты аудитов в отношении растительного сырья являются основополагающими для качества исходных материалов. Производитель убежден в том, что поставщики растительного сырья (препарата) работают в соответствии с правилами надлежащего выращивания и сбора растений (GACP).

8. Чтобы соответствовать требованиям, установленным в главе 4 части I Стандарта надлежащей производственной практики, в спецификации на растительное сырье (препараты) следует включать следующие сведения:

научное название растения в соответствии с бинарной системой (род, вид, подвид (разновидность), а также автор (например, Линней) (при необходимости также следует представить другую соответствующую информацию, такую как название сорта и хемотипическую разновидность);

подробные данные о происхождении растения (страна или регион произрастания либо культивирования, время и способ заготовки, вероятно использованные пестициды , возможное радиоактивное загрязнение и т. д.);

информацию о том, какая часть растения используется; информацию о способе сушки, если используют высушенные растения;

описание растительного сырья, а также данные его макро- и микроскопического исследований;

данные о необходимых испытаниях на подлинность, включая при необходимости испытания на подлинность, для ингредиентов с известной терапевтической

активностью или маркеров. Если растительное сырье можно фальсифицировать (подменить), то необходимы специфичные дифференцирующие испытания. Для определения подлинности в распоряжении аутентичный образец для сравнения;

содержание влаги в растительном сырье, определяемое в соответствии с фармакопейными требованиями;

методики количественного определения компонентов с известной терапевтической активностью или, при необходимости, маркеров; методы, пригодные для определения возможной контаминации пестицидами и пределы приемлемости в соответствии с фармакопейными требованиями, а при отсутствии фармакопейных требований - соответствующий валидированный метод, если не обосновано иное;

методики испытаний по определению грибковой и (или) микробной контаминации, включая афлатоксины, другие микотоксины инвазию паразитами, а также допустимые пределы, при необходимости;

методики испытаний на наличие токсичных металлов, а также на возможные контаминанты и примеси, при необходимости;

методики испытаний на наличие инородных материалов, при необходимости;

другие виды контроля в соответствии с фармакопейными требованиями.

Любую проведенную обработку для снижения грибковой (микробной) контаминации или другой инвазии следует оформлять документально. Необходимо иметь в распоряжении спецификации и методики, которые включают подробные сведения о процессе обработки и испытаниях, а также предельные значения остаточной контаминации.

Технологические инструкции

9. В технологических инструкциях описаны различные операции, осуществляемые с растительным сырьем (например, очистка, сушка, измельчение и просеивание), а также данные о продолжительности и температуре сушки и методах, используемых для контроля размеров фрагментов кусочков или частиц.

10. Приняты в форме письменного документа инструкции и записи, которые гарантируют, что каждая тара с растительным сырьем проверена с целью обнаружения какой-либо фальсификации (подмены) или наличия посторонних материалов, таких как фрагменты металла или стекла, остатки животных или их экскременты, камни, песок и др., или признаков гниения.

11. Технологические инструкции содержат методы удаления посторонних материалов и соответствующие методики очистки (отбора) материала растительного происхождения перед его хранением в качестве разрешенного растительного сырья или перед началом производства.

12. Инструкции по производству растительных препаратов включают подробные сведения о растворителе, продолжительности и температуре экстрагирования, информацию о любых стадиях концентрирования и используемых способах.

Контроль качества

Отбор проб

13. Поскольку растительное сырье по своей природе неоднородно, отбор проб из него осуществляет персонал, обладающий специальными навыками. Каждую серию следует идентифицировать по документации на эту серию.

14. Сохраняют контрольные образцы растительного сырья. При производстве порошков сохраняют образцы неизмельченного растительного сырья.

15. Персонал, проводящий контроль качества, имеет специальную подготовку и опыт работы с растительным сырьем, промежуточными продуктами или лекарственными растительными препаратами для проведения испытаний на подлинность и наличие примесей, выявления в полученном сырье роста грибов, заражения амбарными вредителями, выявления неоднородности сырья и др.

16. Подлинность и качество растительного сырья, промежуточных продуктов и лекарственных растительных препаратов следует определять в соответствии с нормативной документацией.

Приложение № 8
Стандарта надлежащей
производственной практики

Требования отбору проб исходных и упаковочных материалов

Принцип

Отбор проб является важной операцией, при которой отбирается только небольшая часть серии. Достоверные заключения по отношению ко всей серии не могут основываться на испытаниях, проведенных на непредставительных пробах. Таким образом, правильный отбор проб является неотъемлемой частью системы обеспечения качества.

Отбор проб рассматривается в пунктах главы 6 части I Стандарта надлежащей производственной практики. Настоящее приложение содержит дополнительные указания по отбору проб исходных и упаковочных материалов.

Персонал

1. Персонал, проводящий отбор проб, проходят начальное обучение и в последующем регулярно проходить обучение по дисциплинам, имеющим отношение к правильному отбору проб. Такое обучение включает рассмотрение следующих вопросов:

порядок отбора проб;

письменные инструкции по отбору проб;

методы и оборудование, используемые при отборе проб; риск перекрестной контаминации;

меры предосторожности, которые необходимо принимать в отношении нестабильных и (или) стерильных веществ;

важность принятия во внимание результатов визуальной оценки внешнего вида материалов, упаковок и этикеток;

важность документального оформления любых непредвиденных или необычных обстоятельств.

Исходные материалы

2. Подлинность всей серии исходных материалов, как правило, может быть гарантирована только тогда, когда отдельные пробы были отобраны из всех емкостей и испытание на идентичность было проведено для каждой пробы. Допускается отбирать пробы только из части емкостей, если разработана прошедшая валидацию процедура, гарантирующая, что ни одна емкость с исходными материалами не была неправильно маркирована.

3. При такой валидации следует учитывать, по крайней мере, следующие аспекты:

данные о производителе и поставщике (их тип и текущее состояние), а также их понимание требований Стандарта надлежащей производственной практики;

наличие системы обеспечения качества у производителя исходных материалов;

условия производства, при которых исходные материалы производят и контролируют;

характер и свойства исходных материалов и лекарственных препаратов, для производства которых они будет использоваться.

При такой системе процедура, прошедшая валидацию и освобождающая от проведения испытаний подлинности исходных материалов в каждой поступающей емкости, может быть приемлема для:

исходных материалов, поступающих от одного производителя или с одного предприятия;

исходных материалов, поступающих непосредственно от производителя или в емкости, опечатанной производителем, при условии, что поставщик имеет безупречную репутацию, и проводятся регулярные аудиты системы обеспечения качества производителя покупателем (производителем лекарственного препарата) или официально аккредитованным органом.

Такая процедура не может удовлетворительно пройти валидацию и использоваться для:

исходных материалов, поставляемых посредниками, когда производитель неизвестен или не подвергается аудиту;

исходных материалов, используемых для производства парентеральных лекарственных препаратов.

4. Качество серии исходных материалов может быть оценено при отборе и проведении испытания представительной пробы. Для этой цели могут быть

использованы пробы, отобранные для испытаний подлинности. Количество проб, отобранных для получения представительной пробы, определено статистически и указано в плане отбора проб. Количество отдельных проб, которые смешаны для формирования средней пробы, также определено с учетом вида сырья, сведений о поставщике и однородности средней пробы.

Упаковочные материалы

5. В плане по отбору проб упаковочных материалов учитывается, по крайней мере, следующее:

полученное количество; требуемое качество;

характер материала (например, первичные упаковочные материалы и (или) печатные упаковочные материалы);

методы производства;

сведения о системе обеспечения качества производителя упаковочных материалов, основанные на результатах проведения аудитов.

Количество отбираемых проб определено статистически и указано в плане по отбору проб.

Приложение № 9
Стандарта надлежащей
производственной практики

Требования производству жидких и мягких лекарственных форм

Принцип

Жидкие и мягкие лекарственные формы в особенности подвержены микробной и иной контаминации. Поэтому необходимо принимать специальные меры по предупреждению любой контаминации.

Помещения и оборудование

1. Для защиты от контаминации при производстве и перемещении продукции рекомендуется использовать закрытые системы. Производственные зоны, в которых находятся открытая продукция или открытые чистые упаковки, как правило, следует эффективно вентилировать отфильтрованным воздухом.

2. Конструкция и расположение реакторов, емкостей, трубопроводов и насосов предусматривает удобство их очистки при необходимости санитарной обработки. В частности, в конструкции оборудования сведено к минимуму наличие недоступных зон или участков, в которых могут скапливаться остатки продукции, создавая среду для размножения микроорганизмов.

3. По возможности не следует использовать аппаратуру из стекла. Как правило, части оборудования, контактирующие с продукцией, изготовлены из высококачественной нержавеющей стали.

Производство

4. Следует установить и контролировать качество используемой воды в отношении химической и микробиологической чистоты. Во избежание риска размножения микроорганизмов следует надлежащим образом организовать обслуживание систем подготовки воды. После любой химической санитарной обработки систем подготовки воды их необходимо промыть в соответствии с процедурой, прошедшей валидацию, которая гарантирует полное удаление дезинфицирующих средств.

5. Качество сырья, получаемого в емкостях большого объема, следует проверять до их перемещения в емкости для хранения.

6. Следует контролировать передачу сырья по трубопроводам, чтобы гарантировать их поступление в нужное место.

7. В помещениях, где содержатся открытая продукция или открытые чистые упаковки, не допускается нахождение материалов, от которых возможно отделение волокон и других контаминантов (например, картон или деревянные поддоны).

8. Во время фасовки необходимо обеспечить сохранение однородности смесей, суспензий и т. д. Процессы смешивания и фасовки проходят валидацию. Особое внимание необходимо уделять обеспечению однородности смеси в начале, после остановок и в конце процесса наполнения.

9. Если готовый продукт упаковывается не сразу, необходимо установить максимально допустимое время до его упаковки, а также соответствующие условия хранения, которые строго соблюдаются.

Приложение № 10
Стандарта надлежащей
производственной практики

Требования производству дозированных аэрозольных лекарственных препаратов под давлением для ингаляций

Принцип

Производство аэрозольных лекарственных препаратов под давлением дозирующими клапанами, предназначенных для ингаляций, требует особого внимания из-за специфического характера этой лекарственной формы. Его необходимо осуществлять при условиях, сводящих к минимуму контаминацию микроорганизмами и частицами. Очень важно также обеспечить качество деталей клапана, а в случае суспензий - их однородность.

Общие требования

1. Как правило, используются 2 метода производства и наполнения:

а) Система двух стадийного наполнения (наполнение под давлением). Активная фармацевтическая субстанция суспендируется в пропелленте с высокой температурой кипения, доза суспензии подается контейнер, вставляется и обжимается клапан и через шток клапана вводится пропеллент с низкой температурой кипения для получения

готового лекарственного препарата. При этом поддерживается достаточно низкая температура суспензии активной фармацевтической субстанции в пропелленте для снижения потерь за счет испарения;

b) процесс однократного наполнения (холодное наполнение). Активную фармацевтическую субстанцию суспендируется в смеси пропеллентов и суспензия содержится под давлением или при низкой температуре, или одновременно под давлением и при низкой температуре. Затем проводится наполнение упаковки суспензией в 1 прием.

Помещения и оборудование

2. Производство и наполнение следует проводить по возможности закрытых системах.

3. Зона, в которой продукция или чистые компоненты содержатся открытыми, снабжается отфильтрованным воздухом и соответствовать требованиям к производственной среде по крайней мере класса D. Входить в зону следует через воздушные шлюзы.

Производство и контроль качества

4. Дозирующие клапаны для аэрозолей являются более сложными по сравнению с большинством устройств, используемых в фармацевтической промышленности. Это учтено в спецификациях на них, а также при отборе проб и при испытаниях. Особое значение имеет проведение аудита системы обеспечения качества у производителя дозирующих клапанов.

5. Все жидкости (например, жидкие или сжиженные под давлением газообразные пропелленты) профильтрованы для удаления частиц, размер которых больше 0,2 мкм. При наличии возможности желательно проведение дополнительной фильтрации непосредственно перед наполнением.

6. Контейнеры и клапаны необходимо очищать согласно валидированной процедуре , которая соответствует назначению лекарственного препарата и обеспечивает отсутствие любой контаминации (например, контаминация технологическими вспомогательными материалами (например, смазочными) или микробная контаминация). После очистки клапаны следует хранить в чистых закрытых емкостях. Кроме того, приняты меры предосторожности, предотвращающие контаминацию во время последующих операций, например, при отборе проб. Упаковки поступают на линию наполнения в чистом виде или очищаться на линии непосредственно перед наполнением.

7. Необходимо обеспечить однородность суспензии в точке наполнения в ходе всего процесса наполнения.

8. При использовании метода 2-стадийного наполнения для достижения правильного состава необходимо обеспечить точную массу вводимых веществ на обеих

стадиях. Поэтому во многих случаях целесообразен 100-процентный контроль массы на каждой стадии.

9. Контроль после наполнения подтверждает отсутствие утечек. Проверку на наличие утечек проводят так, чтобы не допустить микробной контаминации или остаточной влаги.

Приложение № 11
Стандарта надлежащей
производственной практики

Требования к компьютеризированным системам

Принцип

Настоящее Приложение применяется ко всем типам компьютеризированных систем , используемых в рамках деятельности, регулируемой требованиями Стандарта надлежащей производственной практики. Компьютеризированная система представляет собой набор программных и аппаратных компонентов, которые совместно выполняют определенные функции.

Применение компьютеризированной системы валидировано, информационно-технологическая инфраструктура проходит квалификацию.

Если компьютеризированная система заменяет ручное управление, это не приводит к снижению качества продукции, технологического контроля или обеспечения качества . Общие риски процесса не возрастают.

Общие требования

1. Управление рисками

Управление рисками применяется в течение жизненного цикла компьютеризированной системы и учитывать безопасность пациентов, целостность данных и качество продукции. В рамках системы управления рисками решения по объему валидационных испытаний и проведению контролей целостности данных основываются на обоснованной и документально оформленной оценке рисков компьютеризированной системы.

2. Персонал

Поддерживается тесное сотрудничество между всем значимым персоналом, вовлеченным в данный процесс (например, с владельцем процесса, владельцем системы, Уполномоченными лицами техническим (IT) персоналом). Весь персонал имеет соответствующую квалификацию, уровень доступа и нести определенную ответственность для выполнения возложенных на него обязанностей.

3. Поставщики и провайдеры услуг

3.1. Если задействованы третьи лица (например, поставщики, провайдеры услуг), например, для поставки, установки, настройки, задания конфигурации, интегрирования , валидации, технического обслуживания (например, через удаленный доступ),

модификации или поддержания компьютеризированных систем, связанных с ними услуг или обработки данных, имеются надлежаще оформленные договоры между производителем и любыми третьими лицами. В этих договорах четко установлена ответственность третьих лиц. Аналогичные требования предъявляют к подразделениям информационных технологий производителя.

3.2. Компетентность и надежность поставщиков являются ключевыми условиями выбора провайдеров программного продукта или услуг. Необходимость аудита основана на оценке рисков.

3.3. Документация, прилагаемая к коммерчески выпускаемым готовым для использования программным продуктам, рассмотрена уполномоченными представителями заказчика на предмет соответствия требованиям пользователя.

3.4. Информация о системе качества и аудитах поставщиков или разработчиков программного обеспечения и установленных компьютеризированных систем доступна для предоставления инспекторам по их требованию.

Стадия проекта

4. Валидация

4.1. Валидационная документация и отчеты охватывают соответствующие стадии жизненного цикла компьютеризированной системы. Производители способны обосновать свои стандарты, протоколы, критерии приемлемости, процедуры и записи на основе оценки рисков.

4.2. Валидационная документация включает в себя записи контроля изменений (если применимо) и отчеты о любых отклонениях, выявленных в ходе процесса валидации.

4.3. В наличии текущий перечень (реестр) всех используемых компьютеризированных систем с указанием их функциональности, регулируемой требованиями Стандарта.

Для критических компьютеризированных систем в наличии подробное текущее описание физических и логических взаимосвязей, потоков данных и интерфейсов с другими системами или процессами, требуемые ресурсы всего компьютерного оборудования и программного обеспечения, доступные меры безопасности.

4.4. Спецификации требований пользователя описывают необходимые функции компьютеризированной системы на основе документально оформленной оценки рисков и влияния с точки зрения соблюдения Стандарта. Требования пользователя прослеживаются на протяжении всего жизненного цикла компьютеризированной системы.

4.5. Заказчиком предприняты все меры, гарантирующие, что компьютеризированная система разработана в соответствии с надлежащей системой управления качеством. Поставщик оценен соответствующим образом.

4.6. С целью валидации компьютеризированных систем, изготовленных по индивидуальному заказу или модифицированных в соответствии с требованиями заказчика, следует разработать документированную процедуру оценки качества и эксплуатационных характеристик компьютеризированной системы на всех этапах ее жизненного цикла с оформлением соответствующих отчетов.

4.7. Представить доказательства соответствия методов и схем тестирования компьютеризированной системы. В частности, рассмотрены пределы параметров системы (процесса), границы данных и обработка ошибок. Документально оформить оценку соответствия применения автоматизированных средств тестирования и режимов их работы.

4.8. Если данные переводятся в другой формат или систему данных, валидация включает проверку неизменности значения и смысла данных в процессе их миграции.

Стадия эксплуатации

5. Данные

Компьютеризированные системы, осуществляющие электронный обмен данных с другими системами, включает соответствующие встроенные средства контроля правильного и безопасного ввода и обработки данных с целью минимизации рисков.

6. Контроль точности

Для критических данных, вводимых вручную, следует предусмотреть дополнительный контроль точности ввода данных. Этот контроль может осуществляться вторым оператором или с помощью валидированных электронных средств. Критичность и потенциальные последствия ошибочного или неправильного ввода данных в систему охватывает системой управления рисками.

7. Хранение данных

7.1. Данные защищены от повреждений как физическими, так и электронными мерами. Сохраненные данные проверяются на доступность, читаемость и точность. Доступ к данным обеспечен на протяжении всего периода их хранения.

7.2. Выполняется регулярное резервное копирование всех необходимых данных. Сохранность и точность резервных копий, а также возможность восстановления данных проверены в процессе валидации и периодически контролируются.

8. Распечатки

8.1. Необходимо иметь возможность получения четких печатных копий данных, хранящихся в электронном виде.

8.2. Для записей, сопровождающих разрешение на выпуск серии, предусмотрена возможность получения распечаток, указывающих, изменялись ли какие-либо данные с момента их первоначального ввода.

9. Контрольные следы

На основе оценки рисков уделяется внимание встраиванию в систему возможности создания записей всех существенных изменений и удалений, связанных с областью

действия Стандарта (система, создающая "контрольные следы"). Причины таких связанных с Правилами изменений или удалений данных оформляются документально. Контрольные следы доступные, имеют возможность их преобразования в понятную для пользователей форму, регулярно проверяется.

10. Управление изменениями и конфигурацией

Любые изменения в компьютеризированной системе, включая конфигурацию системы, проводятся только контролируемым способом в соответствии с установленной процедурой.

11. Периодическая оценка

Компьютеризированные системы периодически оцениваются для подтверждения того, что они остаются в валидированном состоянии и соответствуют требованиям Стандарта. Такие оценки включают, в случае необходимости, оценку текущего диапазона функциональных возможностей, записей отклонений, сбоев, проблем, истории обновлении (upgrades), отчеты об эксплуатации, надежности, защищенности и о валидационном статусе.

12. Защита

12.1. Имеются в наличии физические и (или) логические элементы контроля для обеспечения доступа к компьютеризированной системе только уполномоченным на то лицам. Соответствующие способы предотвращения несанкционированного доступа к системе могут включать в себя использование ключей, карточек доступа, персональных кодов с паролями, биометрических данных, ограничения доступа к компьютерному оборудованию и зонам хранения данных.

12.2. Степень защиты зависит от критичности компьютеризированной системы.

12.3. Создание, изменение и аннулирование прав доступа зарегистрировано.

12.4. Разработана система управления данными и документами для идентификации операторов, осуществляющих вход, а также для регистрации изменения, подтверждения или удаления данных, включая дату и время.

13. Управление инцидентами

Все инциденты (непредвиденные случаи), включая системные сбои и ошибки данных, записаны и оценены. Установлена основная причина критических сбоев и используется информация в качестве основы корректирующих и предупреждающих действий.

14. Электронная подпись

Электронные записи подписаны в электронном виде.

Электронные подписи:

a) в рамках предприятия имеют такое же значение, как рукописные подписи;

b) неразрывно связанные с соответствующими записями;

c) включают время и дату, когда они были поставлены.

15. Выпуск серии

Если для регистрации процедуры одобрения и выпуска серии используется компьютеризированная система, она предоставляет доступ для выпуска серии только Уполномоченному лицу, а также четко идентифицирует и регистрирует сотрудника, который одобрил и выпустил серию в реализацию. Эти действия осуществляются с использованием электронной подписи.

16. Непрерывность работы

С целью обеспечения работоспособности компьютеризированных систем, сопровождающих критические процессы, следует принять меры предосторожности для гарантии непрерывности поддержки этих процессов в случае выхода системы из строя (например, с использованием ручной или альтернативной системы). Время, необходимое для введения в действие альтернативных средств, учитывают риски и соответствуют конкретной компьютеризированной системе и сопровождаемому рабочему процессу. Эти меры надлежащим образом оформляются документально и проверяются.

17. Архивирование

Данные могут архивироваться. Эти данные проверяются на доступность, удобство чтения и целостность. Если в компьютеризированной системе необходимо провести существенные изменения (например, компьютерного оборудования или программного обеспечения), обеспечивают и проверяют возможность восстановления данных.

Определения

"владелец процесса" (process owner) - лицо, ответственное за рабочий процесс;

"владелец системы" (system owner) - лицо, ответственное за работоспособность и обслуживание компьютеризированной системы, а также за защиту находящихся в ней данных;

"жизненный цикл" (lifecycle) - все стадии существования компьютеризированной системы от формирования первоначальных требований до прекращения эксплуатации, включая проектирование, определение технических требований, программирование, тестирование, установку, работу и обслуживание;

"информационно-технологическая инфраструктура" (IT-infrastructure) - компьютерное оборудование и программное обеспечение, такое как сетевое программное обеспечение и операционные системы, которые делают возможным функционирование приложений;

"компьютеризированная система, изготовленная по индивидуальному заказу" (Bespoke (Customized) computerized system) - индивидуально спроектированная компьютеризированная система для обеспечения конкретного рабочего процесса;

"приложение" (application) - программное обеспечение, установленное на определенной платформе (компьютерном оборудовании) и предоставляющее специальные функциональные возможности;

"серийное программное обеспечение" (commercial of the shelf software) - коммерчески доступное программное обеспечение, пригодность которого для использования продемонстрирована большим количеством пользователей;

"третья сторона" (third party) - стороны, которые не находятся в прямом подчинении держателя лицензии на производство лекарственных средств.

Приложение № 12
Стандарта надлежащей
производственной практики

Требования использованию ионизирующего излучения в производстве лекарственных препаратов

Производитель продукции, для которой ионизирующее облучение является составной частью технологического процесса, также руководствуется актами, регламентирующими использование ионизирующего излучения при производстве лекарственных средств.

Введение

Ионизирующее излучение используется в производственном процессе для различных целей, включая снижение степени бионагрузки и стерилизацию исходного сырья, компонентов упаковки или продукции, а также обработки препаратов крови.

Используется два вида ионизирующего излучения: гамма-излучение от радиоактивного источника и высокоэнергетическое электронное излучение (бета-излучение), полученное с помощью ускорителя.

При гамма-излучении используют два различных режима обработки:

порционный режим: продукция размещается в фиксированном положении вокруг источника излучения и не может быть загружена или выгружена, пока открыт источник ионизирующего излучения;

непрерывный режим: автоматизированная система транспортирует продукцию в камеру для облучения мимо открытого источника ионизирующего излучения, перемещает ее с соответствующей скоростью по заданному маршруту, а затем выводит из камеры.

Радиационные установки с ускорителями электронов: продукцию перемещают через непрерывный или пульсирующий пучок электронов высокой энергии (бета-излучение), развертку которого производят в обоих направлениях перпендикулярно к перемещению продукции.

Ответственность

1. Радиационная обработка может осуществляться непосредственно производителем лекарственных средств или по контракту с организацией, имеющей в

распоряжении радиационную установку. При этом каждый из них имеет соответствующую лицензию на производство и (или) иные разрешения, предусмотренные законодательством.

2. Производитель лекарственных препаратов несет ответственность за качество продукции, в том числе за результаты воздействия ионизирующего излучения. Организация, проводящая радиационную обработку, несет ответственность за то, чтобы каждая упаковка получила дозу, определенную производителем (в том числе упаковка с продукцией, самая удаленная от источника излучения).

3. Требуемая доза с обоснованными предельными значениями указана в регистрационном досье на лекарственный препарат.

Дозиметрия

4. Дозиметрия - это измерение поглощенной дозы ионизирующего излучения с помощью дозиметров. Понимание принципов работы и правильное использование техники имеют важное значение для валидации, ввода установки в эксплуатацию и контроля процесса.

5. Калибровка каждой партии рабочих дозиметров прослеживаемой вплоть до национального или международного эталонов. Срок действия калибровки установлен, обоснован и строго выдержан.

6. Для определения изменения показаний штатных дозиметров после облучения и при их калибровке, как правило, используется один и тот же прибор. При использовании разных приборов они калиброваны в абсолютных единицах поглощения .

7. В зависимости от типа используемых дозиметров необходимо учитывать возможные источники погрешностей, включая влажность, изменения температуры, период времени между облучением и измерением, а также мощность поглощенной дозы.

8. Длину волны прибора, используемого для измерения изменений поглощении дозиметров, и прибор, используемый для измерения плотности потока, регулярно проверяют путем калибровки через определенные временные интервалы, установленные на основании стабильности, назначения и способа применения прибора.

Валидация процесса

9. Валидация - это действие, доказывающее, что процесс, то есть получение продукцией заданной поглощенной дозы, достигает ожидаемых результатов. Более полно требования к валидации приведены в актах по использованию ионизирующего излучения в производстве лекарственных средств.

10. Валидация включает в себя составление карты дозного поля, чтобы установить распределение поглощенной дозы внутри облучаемого контейнера с продукцией при определенной схеме размещения продукции в нем.

11. Технические требования к процессу облучения, как минимум, включают в себя:

a) подробные сведения об упаковке продукции;

b) схему(ы) укладки продукции внутри контейнера для облучения. Если в облучаемом контейнере находятся различные виды продукции, особое внимание необходимо уделять тому, чтобы плотная продукция получила полную дозу и не экранировала другую продукцию. Каждый способ укладки в контейнер разных видов продукции описан в технической документации и проходит валидацию;

c) схему расположения контейнеров вокруг источника (порционный режим) или маршрут облучаемых объектов внутри камеры для облучения (непрерывный режим);

d) верхнее и нижнее предельно допустимые значения поглощенной дозы излучения для продукции (и соответствующие методы дозиметрии);

e) верхнее и нижнее предельные значения поглощенной дозы излучения для облучаемого контейнера и соответствующие методы дозиметрии для контроля этой поглощенной дозы;

f) другие параметры процесса, включая мощность поглощенной дозы, максимальное время экспозиции, число экспозиций, количество циклов облучения и пр
.

Если облучение проводят по контракту, то в этом контракте описаны, по крайней мере, подпункты d) и e), регламентирующие технические требования к процессу облучения.

Ввод установки в эксплуатацию

Общие требования

12. Ввод в эксплуатацию - это экспериментально полученное и документально оформленное доказательство того, что радиационная установка при работе в соответствии с техническими требованиями к процессу постоянно будет работать в заранее установленных пределах. Согласно данному Приложению, заранее установленные пределы - это максимальное и минимальное допустимые значения дозы, предназначенной для поглощения облучаемым контейнером. Изменения в работе установки, которые могут привести к выходу значений поглощенной контейнером дозы за эти пределы, ни при каких условиях не происходят без ведома оператора.

13. Ввод в эксплуатацию включает в себя следующие элементы:

a) планирование;

b) составление карты дозного поля;

c) документальное оформление;

d) определение требований к повторному вводу установки в эксплуатацию.

Источники гамма-излучения

Конструкция

14. Поглощенная доза, полученная определенной частью облучаемого контейнера в любой определенной точке вокруг излучателя, зависит, в первую очередь, от следующих факторов:

a) активности и геометрии источника излучения;

b) расстояния от источника до контейнера;

c) продолжительности облучения, контролируемой таймером или скоростью движения конвейера;

d) состава и плотности материала, включая другую продукцию между источником и определенной частью контейнера.

15. Суммарная поглощенная доза зависит также от маршрута, по которому движутся контейнеры при непрерывном режиме облучения, или от схемы загрузки при порционном режиме облучения, а также от количества циклов облучения.

16. При фиксированном маршруте (при непрерывном облучении) или при фиксированной схеме загрузки (при порционном режиме облучения), а также при постоянной мощности источника и виде продукции основным параметром установки, контролируемым оператором, является скорость конвейера или время, установленное на таймере.

Составление карты дозного поля

17. При составлении карты дозного поля камера для облучения заполнена контейнерами с муляжами или представительными образцами продукции однородной плотности. Дозиметры расположены не менее чем в трех заполненных контейнерах, которые проходят через излучатель. Эти контейнеры окружены аналогичными контейнерами или муляжами продукции. Если продукция уложена неравномерно, дозиметры размещены в большем количестве контейнеров.

18. Расположение дозиметров зависит от размеров облучаемого контейнера. Например, для контейнеров размером 1×1×0,5 м, дозиметры могут располагаться в узлах трехмерной решетки с шагом 20 см с учетом внешней поверхности контейнера. Если предполагаемые зоны с максимальной и минимальной дозами известны из предыдущих опытов, то часть дозиметров может быть изъята из зон со средними значениями доз и помещена в зоны с экстремальными значениями дозы шагом 10 см.

19. В результате этой процедуры определены минимальная и максимальная дозы, поглощенные продукцией и поверхностью контейнера при заданных параметрах установки, плотности продукции и схеме загрузки.

20. В идеальном случае для определения карты дозного поля следует использовать эталонные дозиметры, поскольку они имеют большую точность. Также допустимо использование обычных дозиметров, но рекомендуется размещать рядом с ними эталонные дозиметры в местах, где предполагаются минимальная и максимальная дозы , и в обычно контролируемом месте в каждом модельном контейнере для облучения. Полученные значения поглощенной дозы будут иметь случайную погрешность, которая может быть определена путем многократных измерений.

21. Измеренная обычным дозиметром минимальная наблюдаемая доза, необходимая для гарантии того, что все облученные контейнеры получили

минимальную требуемую дозу, установлена на основании знания случайной погрешности измерения штатных дозиметров.

22. Во время определения карты дозного поля параметры установки необходимо поддерживать постоянными, контролировать и регистрировать их. Эти записи вместе с результатами дозиметрии и другими полученными записями следует сохранять.

Радиационные установки с ускорителями электронов

Конструкция

23. Поглощенная доза ионизирующего излучения в продукции зависит, в первую очередь, от следующих основных факторов:

a) характеристики пучка, а именно: энергии электронов, среднего потока пучка, ширины развертки и равномерности пучка по ширине развертки;

b) скорости конвейера;

c) состава и плотности продукции;

d) состава, плотности и толщины материала, находящегося между выходным окном и облучаемой частью продукции;

e) расстояния от выходного окна до контейнера.

24. Основными параметрами, контролируемыми оператором, являются характеристики пучка и скорость конвейера.

Составление карты дозного поля

25. При составлении карты дозного поля дозиметры следует располагать между слоями гомогенного поглотителя, моделирующего реальную продукцию, или между слоями реальной представительной продукции однородной плотности так, чтобы не менее 10 измерений были проведены в пределах максимального пробега электронов. Необходимо также соблюдать требования, изложенные в пунктах 18 - 21 настоящего приложения.

26. При определении карты дозного поля параметры радиационной установки необходимо поддерживать постоянными, контролировать и регистрировать их. Эти записи вместе с результатами дозиметрии и другими полученными записями следует сохранять.

Повторный ввод установки в эксплуатацию

27. Процедура повторного ввода в эксплуатацию проводится заново каждый раз, когда происходят изменения процесса или параметров радиационной установки, способные повлиять на распределение поглощенной дозы в облучаемом контейнере (например, при замене стержней облучателя). Объем работ по повторному вводу в эксплуатацию зависит от степени изменений, внесенных в конструкцию облучателя радиационной установки или в конфигурацию загрузки. При наличии сомнений процедуру повторного ввода установки в эксплуатацию следует провести заново.

Помещения

28. Помещения следует проектировать и эксплуатировать таким образом, чтобы облученные контейнеры были отделены от необлученных во избежание перекрестной контаминации. Если материалы обрабатывают в закрытых контейнерах для облучения, то нет необходимости отделять фармацевтические и нефармацевтические материалы друг от друга при условии, что в последующем не будет риска их контаминации.

Любая возможность загрязнения продукции радионуклидами исключена.

Технологический процесс

29. Контейнеры с продукцией следует загружать в соответствии со схемой загрузки, установленной в процессе валидации.

30. Во время процесса дозу облучения для облучаемых контейнеров необходимо контролировать с использованием прошедших аттестацию дозиметрических методик. Зависимость между этой дозой и дозой, поглощенной продукцией внутри контейнера, установлена при валидации процесса и вводе радиационной установки в эксплуатацию.

31. Для того, чтобы различать облученные и необлученные контейнеры, необходимо использовать индикаторы ионизирующего излучения. Однако их не следует использовать в качестве единственного средства различения или как единственный показатель удовлетворительных результатов обработки.

32. Одновременную обработку разных видов продукции в одной загрузке в радиационной камере следует проводить только тогда, когда по результатам эксплуатации установки или по другим данным установлено, что поглощенная доза в каждом отдельном контейнере находится в установленных пределах.

33. Если требуемая доза излучения получается более чем за одну экспозицию или более чем за один проход через радиационную камеру, это согласовано с держателем регистрационного удостоверения; кроме того, эта доза получена в течение предварительно установленного промежутка времени. Держатель регистрационного удостоверения уведомлен о незапланированных перерывах во время облучения, если они удлиняют процесс облучения свыше заранее согласованного времени.

34. Облученная продукция всегда отделена от необлученной. Способы достижения этого включают в себя использование индикаторов радиации (пункт 31 настоящего приложения) и соответствующей планировки помещений (пункт 28 настоящего приложения).

Гамма-излучатель

35. При непрерывном режиме облучения дозиметры расположены таким образом, чтобы под воздействием излучения одновременно находились не менее двух дозиметров в течение всего процесса.

36. При порционном режиме не менее двух дозиметров подвергаться воздействию ионизирующего излучения в местах получения минимальной дозы.

37. При непрерывном режиме облучения предусмотрена индикация требуемого рабочего положения источника. Положение источника и движение конвейера связаны

блокировкой. Скорость движения конвейера необходимо постоянно контролировать и регистрировать.

38. При порционном режиме облучения перемещение источника и время экспозиции для каждой серии продукции контролироваться регистрироваться.

39. Для получения желаемой дозы следует корректировать время облучения и скорость движения конвейера с учетом распада или дозарядки источника излучения. Срок действия параметров установки или скорости конвейера следует фиксировать документально и строго соблюдать.

Радиационные установки с ускорителями электронов

40. В каждый контейнер помещен дозиметр.

41. Необходимо непрерывно регистрировать среднее значение потока пучка, энергию электронов, ширину развертки и скорость конвейера. Эти параметры, за исключением скорости конвейера, необходимо контролировать в установленных пределах, определенных во время ввода в эксплуатацию, поскольку они подвержены спонтанным изменениям.

Документация

42. Количество поступивших контейнеров и контейнеров, прошедших облучение и вывезенных с предприятия, соответствует значениям, указанным в сопроводительной документации. Любые расхождения регистрируются и расследуются.

43. Оператор радиационной установки удостоверяет в письменном виде диапазон значений поглощенных доз, полученных каждым контейнером при каждой загрузке или в серии продукции.

44. Технологические записи и записи по контролю для каждой серии продукции, прошедшей облучение, проверяются и подписываются специально назначенным лицом и сохраняются. Метод и место хранения согласованы между организацией, проводившей облучение, и держателем регистрационного удостоверения на лекарственный препарат.

45. Документация, относящаяся к валидации радиационной установки, хранится в течение 1 года после истечения срока годности или, по крайней мере, в течение 5 лет после выпуска последней продукции, прошедшей облучение на этой установке, в зависимости от того, какой период дольше.

Микробиологический контроль

Ответственность за микробиологический мониторинг несет производитель лекарственных средств. Этот мониторинг может включать мониторинг производственной среды и контроль продукции перед облучением, как установлено в регистрационном досье.

Приложение № 13
Стандарта надлежащей
производственной практики

Требования лекарственным препаратам для клинических исследований

Принцип

Лекарственные препараты для клинических исследований произведены в соответствии со Стандартом надлежащей производственной практики. Следует принимать во внимание и другие соответствующие руководства в зависимости от стадии разработки лекарственного препарата. Методы работы гибкие, чтобы обеспечить возможность внесения изменений по мере расширения знаний о процессе, и отвечать стадии разработки лекарственного препарата.

При клинических исследованиях возникают дополнительные риски для субъектов исследований по сравнению с пациентами, которые принимают зарегистрированные лекарственные препараты. Применение Стандарта надлежащей производственной практики к производству лекарственных препаратов для клинических исследований необходимо для того, чтобы гарантировать субъектам исследования отсутствие рисков, а также чтобы на результаты клинических исследований не повлияли недостаточные безопасность, качество или эффективность, являющиеся следствием ненадлежащего производства. В равной мере эти требования предназначены для обеспечения постоянства от серии к серии одного и того же лекарственного препарата для клинических исследований, используемого в одном или в разных клинических исследованиях, а также для документального оформления и обоснования изменений в процессе разработки такого лекарственного препарата.

Производство лекарственных препаратов для клинических исследований связано с дополнительной сложностью по сравнению с зарегистрированными лекарственными препаратами из-за отсутствия установленных процедур, разных схем клинических исследований и, как следствие, разных требований к упаковкам, необходимости рандомизации и использования "слепого" метода (маскировки), а также из-за большого риска перекрестной контаминации и перепутывания лекарственных препаратов. Кроме того, данные об эффективности и токсичности лекарственного препарата могут быть неполными, может отсутствовать полная валидация процесса или могут использоваться зарегистрированные лекарственные препараты, которые были переупакованы или некоторым образом модифицированы. В связи с этим персонал в полной мере понимает Стандарт надлежащей производственной практики в отношении лекарственных препаратов для клинических исследований и проходит соответствующее обучение. Установлено взаимодействие со спонсорами клинических исследований, на которых лежит вся ответственность по вопросам клинических исследований, включая качество лекарственных препаратов для клинических исследований. Возросшая сложность технологических процессов требует применения высокоэффективной системы обеспечения качества.

В настоящем приложении также установлены требования к оформлению заказов, отгрузке, транспортированию и возврату материалов для клинических исследований, которые взаимосвязаны и дополняют Стандарт надлежащей клинической практики.

Лекарственные препараты, не являющиеся исследуемыми средствами

Субъектам клинических исследований могут быть предоставлены лекарственные препараты, которые не являются испытуемым препаратом, плацебо или препаратом сравнения. Такие лекарственные препараты могут применяться для сопутствующей терапии или для оказания медицинской помощи с целью профилактики, диагностики или лечения, и (или) вследствие необходимости обеспечения адекватного медицинского ухода, предусмотренного для субъектов исследований. Такие средства также допускается применять в соответствии с протоколом исследования, для того чтобы вызвать физиологическую реакцию. Эти лекарственные препараты не являются лекарственными препаратами для клинических исследований и могут быть предоставлены спонсором или исследователем. Спонсор гарантирует, что данные лекарственные препараты соответствуют запросу (заявке) на разрешение проведения клинического исследования имеют требуемое для цели исследования качество. При этом он принимает во внимание источник лекарственных препаратов, являются ли они зарегистрированными лекарственными препаратами и были ли они переупакованы. Рекомендуется привлекать к этой работе уполномоченное лицо и учитывать его мнение
.

Лицензирование производства и подготовка к применению

Как полное производство, так и отдельные стадии производства лекарственных препаратов для клинических исследований, а также различные процессы их разделения , упаковки или их передача подлежат лицензированию. Однако такое лицензирование не требуется для подготовки к применению лекарственных препаратов перед использованием или упаковкой, если эти процессы осуществляют в медицинских учреждениях фармацевты или другие лица, которые имеют полномочия осуществлять такие процессы, а также если лекарственные препараты для клинических исследований предназначены для использования исключительно в этих учреждениях.

В рамках указанных положений под подготовкой к применению следует понимать простой процесс, такой как:

растворение или диспергирование лекарственного препарата для клинических исследований для ввода лекарственного препарата субъекту испытания, или разведение или смешивание лекарственных препаратов (лекарственного препарата) для клинических исследований с другим веществом (веществами), которое применяют как носитель с целью введения лекарственного препарата.

Смешивание нескольких ингредиентов вместе, включая действующее вещество, с целью получения лекарственного препарата для клинических исследований, не является подготовкой к применению.

Лекарственный препарат для клинических исследований уже в наличии до процесса подготовки к применению.

Процесс подготовки к применению осуществляют непосредственно перед введением.

Такой процесс указан в заявлении на проведение клинических исследований (досье исследуемого лекарственного препарата) и в протоколе клинического исследования или соответствующем документе, имеющемся на клинической базе.

Определения

"досье на исследуемый препарат" (product specification file) - комплект документов, содержащих всю информацию (или ссылки на соответствующие документы), необходимую для составления подробных инструкций по производству, упаковке, контролю качества, выдаче разрешения на выпуск серии и отгрузке лекарственного препарата для клинических исследований;

"заказ" (order) - задание на производство, упаковку и (или) доставку определенного количества единиц лекарственных препаратов для клинических исследований;

"исследователь" (investigator) - лицо, ответственное за проведение клинического исследования в медицинском учреждении. При проведении клинического исследования группой лиц исследователем является руководитель группы, который может называться ответственным исследователем;

"клиническое исследование" (clinical trial) - исследование, проводимое на людях - субъектах исследования для выявления или подтверждения клинических, фармакологических и (или) других фармакодинамических эффектов лекарственных препаратов для клинических исследований и (или) для выявления побочных реакций на него, и (или) для изучения его абсорбции, распределения, метаболизма выведения с целью оценки его безопасности и (или) эффективности; "код рандомизации" (randomization code) - перечень, содержащий описание лечения, назначенного каждому субъекту исследования с учетом рандомизации;

"лекарственный препарат для клинических исследований" (investigational medicinal product) - активная фармацевтическая субстанция в лекарственной форме или плацебо, исследуемые или используемые в качестве препарата сравнения при проведении клинического исследования. К лекарственным препаратам для клинических исследований относятся также уже зарегистрированные лекарственные препараты, если способ их применения или производства (лекарственная форма или упаковка) отличается от зарегистрированного, а также в случае их использования по еще не одобренным показаниям или для получения дополнительной информации об уже зарегистрированной лекарственной форме;

"отгрузка" (shipping) - операции по упаковке для отгрузки и по транспортированию заказанных лекарственных препаратов для клинических исследований;

"препарат сравнения" (comparator product) - исследуемый или зарегистрированный лекарственный препарат (т.е. активный контроль), либо плацебо, используемый как контроль в клиническом исследовании;

"производитель (импортер) лекарственного препарата для клинических исследований" (manufacturer (importer) of investigational medicinal products) - лицо, имеющее лицензию на производство или разрешение на ввоз лекарственного препарата для клинических исследований, выданные в установленном порядке;

"рандомизация" (randomisation) - процесс распределения субъектов исследования по основным и контрольным группам с использованием элемента случайности с целью сведения к минимуму возможности необъективного заключения;

"слепое" исследование ("слепой" метод)" (blinding) - процедура клинических исследований, при которой одна или более сторон, участвующих в исследовании, не информированы о проводимом терапевтическом назначении. Простой "слепой" метод означает неосведомленность субъекта исследования, а двойной "слепой" метод - неосведомленность о проводимом терапевтическом назначении (назначениях) субъекта исследования, исследователя, наблюдателей и в некоторых случаях лиц, анализирующих полученные данные. В отношении лекарственного препарата для клинических исследований "слепой" метод исследования означает преднамеренное маскирование идентичности этого лекарственного препарата в соответствии с указаниями спонсора. Раскодирование (снятие маскировки) означает раскрытие информации об идентичности лекарственного препарата;

"спонсор" (sponsor) - физическое лицо, предприятие, учреждение или организация, несущие ответственность за начало клинического исследования, его организацию и (или) финансирование.

Управление качеством

1. Система обеспечения качества, разработанная и проверенная производителем или импортером, соответствует требованиям настоящего Стандарта, относящимся к лекарственным препаратам для клинических исследований, документально оформлена в виде письменных процедур и доступна спонсору клинического исследования.

2. Спецификации и технологические инструкции на лекарственные препараты для клинических исследований изменяются в процессе их разработки, но при этом необходимо обеспечить их полный контроль прослеживаемость всех изменений.

Персонал

3. Весь персонал, деятельность которого связана с лекарственными препаратами для исследований, проходит соответствующее обучение, связанное со спецификой данного вида продукции.

Даже в случаях, когда количество вовлеченного персонала мало, для производства каждой серии определен отдельный персонал, отвечающий за производство и контроль качества.

4. Уполномоченное лицо обеспечивает наличие соответствующих систем, отвечающих требованиям настоящего приложения. Для этого уполномоченное лицо имеет хорошую подготовку в области разработки лекарственных препаратов и проведения клинических исследований. Руководство для уполномоченного лица по оценке лекарственных препаратов для клинических исследований приведено в пунктах 38 - 41 настоящего приложения.

Помещения и оборудование

5. При работе с лекарственными препаратами для клинических исследований информация о токсичности, активности и сенсибилизирующих свойствах может быть неполной, в связи с чем следует уделять особое внимание сведению к минимуму рисков перекрестной контаминации. Конструкция оборудования и помещений, методы испытаний и контроля и пределы допустимых концентраций остатков после очистки учитывают характер этих рисков. Обращать внимание на организацию работы производственными циклами (кампаниями), если это возможно. При выборе моющего средства учитывают растворимость лекарственного препарата.

Документация

Спецификации и инструкции

6. Спецификации (на исходное сырье, первичные упаковочные материалы, промежуточные продукты, нерасфасованную и готовую продукцию), регламенты, технологические инструкции и инструкции по упаковке полная, насколько это позволяет существующий уровень знаний о продукте. По ходу разработки лекарственного препарата их периодически оценивают и обновляют (при необходимости). В каждой новой версии учтены самые последние данные, используемая в настоящее время технология, нормативные и фармакопейные требования, новая версия также содержат ссылку на предыдущую версию, чтобы обеспечить прослеживаемость. Любые изменения, которые имеют последствия для качества лекарственного препарата, в частности для его стабильности и биоэквивалентности, вносят в соответствии с письменной процедурой.

7. Документально оформляют причины внесения изменений, исследованы и документально оформлены последствия изменения в отношении качества лекарственного препарата и любых текущих клинических исследований.

Заказ

8. Заказ содержит требование на производство и (или) упаковку определенного числа единиц продукции и (или) ее отгрузку. Заказ производителю дается спонсором или лицом, действующим по его поручению. Заказ оформлен в письменном виде (но может передаваться и электронным способом) и быть достаточно четким во избежание разночтений. Заказ официально утвержден и имеет ссылку на досье на лекарственный препарат и на протокол клинических исследований.

Досье на лекарственный препарат

9. Досье на лекарственный препарат непрерывно обновляется по мере разработки лекарственного препарата, обеспечивая соответствующую прослеживаемость предыдущих версий. Досье включает в себя следующие документы (или содержать на них ссылки):

спецификации и аналитические методики на исходное сырье и упаковочные материалы;

спецификации и аналитические методики на промежуточную, нерасфасованную и готовую продукцию;

технологические инструкции;

методики контроля в процессе производства; утвержденную копию этикетки; соответствующие протоколы клинических исследований и коды рандомизации (при необходимости);

соответствующие технические соглашения с заказчиками (при необходимости);

данные о стабильности;

условия хранения и транспортирования.

Приведенный выше перечень не предназначен для установления ограничений и не является исчерпывающим. Он может изменяться в зависимости от лекарственного препарата и стадии его разработки. Содержащаяся в досье информация служит основой при оценке готовности для приемки и выдачи разрешения на выпуск конкретной серии уполномоченным лицом, которое имеет доступ к этой информации. Если разные стадии процесса производства осуществляют на разных участках, где ответственность несут разные уполномоченные лица, допускается вести отдельные досье с ограниченной информацией, имеющей отношение к деятельности на соответствующих участках.

Регламент и технологические инструкции

10. Каждая производственная операция или операция по отгрузке выполняется в соответствии с четкой и достаточно полной письменной инструкцией и сопровождается оформлением записей. Если операция не является повторяемой, то не обязательно составлять регламент и технологические инструкции. Записи имеют особое значение для подготовки окончательных текстов документов, которые будут использоваться при серийном производстве после получения регистрационного удостоверения.

11. Информацию, содержащуюся в досье на лекарственный препарат, следует использовать при разработке детальных письменных инструкций по производству, упаковке, испытаниям для контроля качества, условиям хранения и транспортирования .

Инструкции по упаковке

12. Лекарственные препараты для клинических исследований, как правило, упаковываются индивидуально для каждого субъекта исследований. Количество

единиц упаковываемой продукции определено до начала операций по упаковке с учетом количества единиц, необходимых для проведения контроля качества, и архивных образцов для хранения. После окончания упаковки и маркировки необходимо составить материальный баланс, чтобы гарантировать правильный учет каждого вида продукции для каждой стадии производства.

Записи по производству, контролю упаковке серии продукции (досье на серию)

13. Записи по производству, контролю и упаковке серии продукции (досье на серию) содержат достаточно подробную информацию для точного прослеживания последовательности операций. Эти записи содержат все существенные замечания, обосновывающие использованные процедуры или внесенные изменения, которые расширяют существующие знания о лекарственном препарате и позволяют усовершенствовать производственные операции.

14. Записи по производству, контролю и упаковке серии продукции (досье на серию) хранятся не менее 5 лет после завершения или официального прекращения последнего клинического исследования, в котором была использована эта серия.

Производство

Упаковочные материалы

15. В спецификациях и методиках контроля качества следует предусматривать специальные меры по предотвращению случайного раскодирования из-за различий внешнего вида разных серий упаковочных материалов.

Технологические операции

16. На стадии разработки лекарственного препарата следует определить критические параметры и виды контроля в процессе производства. Временные параметры и виды контроля в процессе производства могут быть получены из приобретенного опыта, в том числе из предыдущих исследований по разработке. Ключевой персонал уделяет особое внимание разработке необходимых инструкций постоянному их совершенствованию с учетом опыта, приобретаемого в процессе производства. Установленные и контролируемые параметры обоснованы в соответствии с имеющейся в данное время информацией.

17. Не обязательно проводить валидацию технологических процессов производства лекарственных препаратов для исследований в объеме, предусматриваемом для серийного производства, но помещения оборудование квалифицированы. Для стерильных лекарственных препаратов валидация процессов стерилизации проводится по тем же стандартам, что и для зарегистрированных лекарственных препаратов. При необходимости, для гарантирования безопасности биотехнологических лекарственных препаратов следует доказать инактивацию (удаление) вирусов и (или) других примесей биологического происхождения в соответствии с научными принципами и методами, изложенными в соответствующих руководствах, действующих в данной области.

18. Валидация асептических процессов представляет особую трудность при малых размерах серий продукции. В этих случаях количество первичных упаковок, наполняемых средами, равно наибольшему размеру серии продукции. По возможности (в том числе для имитации процесса) наполняют средами большее число единиц продукции для обеспечения большей достоверности результатов. Наполнение и герметизация являются преимущественно ручными или полуавтоматическими операциями, представляющими риск для стерильности. В связи с этим уделят повышенное внимание обучению персонала и проведению валидации методов асептического производства с участием каждого оператора.

Требования к препарату сравнения

19. При изменениях лекарственного препарата объем информации о нем (например, по результатам исследования стабильности, сравнительному тесту кинетики растворения, биодоступности) достаточным для доказательства того, что эти изменения не окажут существенного влияния на исходные параметры качества этого лекарственного препарата.

20. Срок годности препарата сравнения, указанный на первоначальной упаковке, не такой же как для переупакованного в другую упаковку препарата, которая не обеспечивает эквивалентный уровень защиты или несовместимы с препаратом. Поэтому спонсор или лицо, действующее от его имени, определяют приемлемую дату, до которой используют препарат; при этом принимают во внимание природу препарата , характеристики контейнера и условия, в которых будет храниться препарат. Новый срок годности обоснован и не превышает срок годности, указанный на первоначальной упаковке. Срок годности согласовывается с длительностью клинического исследования .

Операции по кодированию ("слепой" метод)

21. Если лекарственные препараты кодируют, системы, обеспечивающие достижение и сохранение кодировки, но при необходимости позволяющие идентифицировать закодированную ("слепую") продукцию, в том числе номера серий лекарственного препарата до операции по кодированию. Предусмотреть возможность быстрой идентификации лекарственного препарата в экстренных случаях.

Код рандомизации

22. В инструкциях описаны все процедуры по созданию, защите, распределению, обработке и хранению любого кода рандомизации, использованного для упакованных лекарственных препаратов для клинических исследований, а также методы раскрытия кода. Ведутся соответствующие записи.

Операции по упаковке

23. При упаковке лекарственного препарата для клинических исследований могут оказаться необходимым одновременное обращение продукции различных видов на одной и той же упаковочной линии. Риск перепутывания лекарственных препаратов

путем выполнения соответствующих процедур и (или) применения специального оборудования и соответствующего обучения персонала сведен к минимуму.

24. Операции по упаковке и маркировке лекарственных препаратов для клинических исследований могут быть более сложными более подверженными ошибкам (которые труднее выявлять), чем при производстве зарегистрированных лекарственных препаратов. Особенно это касается лекарственных препаратов с похожим внешним видом при использовании "слепого" метода. В связи с этим требуется принимать особые меры по предотвращению ошибок в маркировке, например, за счет сведения баланса этикеток, очистки линии, контроля в процессе производства специально обученным персоналом.

25. Упаковка гарантирует сохранность лекарственного препарата для клинических исследований в надлежащем состоянии при транспортировании и хранении в промежуточных пунктах назначения. Вторичная (потребительская) упаковка такая, что сразу заметно ее вскрытие или любое иное вмешательство во время транспортирования
.

Маркировка

26. В таблице 1 суммированы требования, содержащиеся в пунктах 26-30 настоящего приложения. Маркировка обеспечивает защиту субъекта исследований, возможность прослеживания и идентификации лекарственного препарата и исследования и способствовать правильному применению лекарственного препарата для клинических исследований. На этикетках содержится следующая информация, если не обосновано ее отсутствие (например, при наличии централизованной электронной системы рандомизированного кодирования):

a) наименование (имя), адрес и номер телефона спонсора, контрактной исследовательской организации или исследователя (основное контактное лицо для информации относительно лекарственного препарата, клинического исследования и для экстренного раскодирования);

b) лекарственная форма, способ введения, количество дозированных единиц, и в случае проведения открытого исследования - наименование (шифр) лекарственного препарата и его дозировка (активность);

c) номер серии и (или) код для идентификации содержимого и операции по упаковке;

d) номер (код) исследования, позволяющий идентифицировать исследование, медицинское учреждение, исследователя и спонсора, если это не указано в другом месте;

e) идентификационный номер (лечебный номер) субъекта клинического исследования и при необходимости номер визита;

f) фамилия и инициалы исследователя (если не указано в пунктах a) или d));

g) инструкция по применению (может быть приведена ссылка на листок-вкладыш либо другой пояснительный документ, предназначенный для субъекта клинического исследования или лица, которое вводит лекарственный препарат);

h) надпись "Только для клинических исследований" или аналогичная формулировка ;

i) условия хранения;

j) срок использования с указанием месяца и года таким образом, чтобы избежать любой неопределенности (может быть указана дата, до которой необходимо использовать лекарственный препарат, срок годности или дата повторного контроля);

k) надпись "Хранить в недоступном для детей месте", за исключением случаев, когда лекарственный препарат предназначен для использования только в условиях стационара.

27. Адрес и номер телефона основного контактного лица для передачи информации относительно лекарственного препарата, клинического исследования и экстренного раскодирования, могут быть не указаны на этикетке, если субъекту исследования предоставлены инструкция по применению или карточка, на которой указаны эти данные, а также дана инструкция держать их при себе постоянно.

28. Данные приведены на официальном языке (языках) страны, где будет применяться лекарственный препарат для клинических исследований. Данные, приведенные в пункте 26 настоящего приложения, находится как на первичной (внутренней), так и на вторичной (потребительской) упаковке (кроме случаев, описанных в пунктах 29 и 30 настоящего приложения). Требования к содержанию этикеток на первичной (внутренней) и вторичной (потребительской) упаковках приведены в таблице 1. Также на этикетках может быть приведена информация на других языках.

29. Если лекарственный препарат подготовлен для субъекта исследований или лица, которое вводит лекарственный препарат, в первичном контейнере вместе со вторичной (потребительской) упаковкой, которые следует оставлять вместе, и на вторичной (потребительской) упаковке содержатся данные, приведенные в пункте 26 данного Приложения, на этикетке первичного контейнера (или любого укупоренного дозирующего устройства, содержащего первичный контейнер) указана следующая информация:

a) наименование (имя) спонсора, контрактной исследовательской организации или исследователя;

b) лекарственная форма, способ введения (можно не указывать для твердых лекарственных форм для применения внутрь), количество дозированных единиц и в случае проведения открытого исследования наименование (шифр) лекарственного препарата и его дозировка (активность);

c) номер серии и (или) код для идентификации содержимого и операции по упаковке;

d) номер (код) исследования, позволяющий идентифицировать исследование, медицинское учреждение, исследователя и спонсора, если это не указано в другом месте;

e) идентификационный номер (лечебный номер) субъекта клинического исследования и при необходимости номер визита.

Таблица 1

a) наименование (имя), адрес и номер телефона спонсора, контрактной исследовательской организации исследователя (основное контактное лицо для информации относительно лекарственного препарата, клинического исследования и для экстренного раскодирования); b) лекарственная форма, способ введения, количество дозированных единиц, и в случае проведения открытого исследования - наименование (шифр) лекарственного препарата и его дозировка (активность);	ОБЩИЙ СЛУЧАЙ Для первичной (внутренней) упаковки и вторичной (потребительской) упаковки (пункт 26) Информация, указанная в пунктах a^1-k
c) номер серии и (или) код для идентификации содержимого и указание операции по упаковке; d) Номер (код) исследования, позволяющий идентифицировать исследование, медицинское учреждение, исследователя и спонсора, если это не указано в другом месте; e) идентификационный номер (лечебный номер) субъекта клинического исследования и при необходимости номер визита; f) фамилия и инициалы исследователя (если не указано в пунктах a) или d)); g) инструкция по применению (может быть приведена ссылка на листок-вкладыш либо другой пояснительный документ, предназначенный для субъектаклинического исследования или лица, которое вводит лекарственный препарат); h) надпись "Только для клинических исследований" или аналогичная формулировка; i) условия хранения;	ПЕРВИЧНАЯ (ВНУТРЕННЯЯ) УПАКОВКА Если первичную упаковку внутреннюю) упаковку и вторичную (потребительскую) упаковку хранят вместе (пункт 29) 5 Информация, указанная в пунктах a2 b3cde
j) срок использования с указанием месяца и года таким образом, чтобы избежать любой неопределенности (может быть указана дата, до которой необходимо использовать лекарственный препарат, срок годности или дата повторного контроля); k) надпись "Хранить в недоступном для детей месте ", за исключением случаев, когда лекарственный препарат	**ПЕРВИЧНАЯ(ВНУТРЕННЯЯ) УПАКОВКА** Блистеры или упаковки малого размера (пункт 30) 5 Информация, указанная в пунктах a2 b3,4cde

Примечания.

1 Адрес и номер телефона основного контактного лица для получения информации относительно лекарственного препарата, клинического исследования и экстренного раскодирования может не содержаться на этикетке, если субъекту исследования предоставлены инструкция по применению лекарственного препарата или карточка, где указаны эти данные, а также дана инструкция держать их при себе все время (см. пункт 27 данного Приложения).

2. Не нужно размещать адрес и номер телефона основного контактного лица для информации относительно лекарственного препарата, клинического исследования и экстренного раскодирования.

3 Путь введения можно не указывать в случае твердых лекарственных форм для применения внутрь.

4 Можно не указывать лекарственную форму и количество дозированных единиц.

5 Если на вторичной (потребительской) упаковке содержится информация, приведенная в пункте 26 настоящего приложения.

30. Если первичной упаковкой является блистер или она имеет малый размер, например ампулы, на которых не могут быть размещены данные, приведенные в пункте 26 настоящего приложения, предусмотрена вторичная упаковка с этикеткой, содержащей эти данные. Тем не менее, на первичной (внутренней) упаковке указываются:

a) наименование (имя) спонсора, контрактной исследовательской организации или исследователя;

b) способ введения (можно не указывать для твердых лекарственных форм для применения внутрь), в случае проведения открытого исследования наименование (шифр) лекарственного препарата и его дозировка (активность);

c) номер серии и (или) код для идентификации содержимого и операции по упаковке;

d) номер (код) исследования, позволяющий идентифицировать исследование, медицинское учреждение, исследователя и спонсора, если это не указано в другом месте;

e) идентификационный номер (лечебный номер) субъекта клинического исследования и при необходимости номер визита.

31. Для пояснения указанной выше информации используются символы или пиктограммы. Представлена дополнительная информация, предостережения и (или) инструкции по обращению с лекарственным препаратом.

32. В случае клинических исследований, когда нет необходимости в отдельных процессах производства или упаковки, при исследовании используются лекарственные средства, зарегистрированные, произведенные или импортированные согласно законодательству,

в исследовании принимают участие пациенты с теми заболеваниями, которые соответствуют показаниям к применению, утвержденным при регистрации, на оригинальном контейнере так, чтобы не закрыть оригинальную этикетку, дополнительно приводятся следующие данные:

название (имя) спонсора, контрактного исследовательской организации или исследователя;

номер (код) исследования, позволяющий идентифицировать медицинское учреждение, исследователя и субъекта исследования.

33. Если необходимо изменить дату, до которой необходимо использовать лекарственный препарат для клинических исследований, следует нанести на упаковку дополнительную этикетку. На дополнительной этикетке указывается новая дата, до которой используют лекарственный препарат, а также повторно указан номер серии. Дополнительную этикетку наклеивают поверх старой даты использования, но она не закрывает исходный номер серии, что необходимо для контроля качества. Эта операция осуществляется на предприятии, имеющем лицензию на производство лекарственных средств. Однако, если обосновано, быть передано на аутсорсинг организации осуществляющей хранение лекарственного препарата для клинических исследований или проведено фармацевтом исследовательского центра или под его контролем, а также другим медицинским работником в соответствии с требованиями законодательства. Если это невозможно, операцию может (могут) осуществлять монитор(ы) клинического исследования, который прошел соответствующее обучение. Такую операцию осуществляют согласно принципам Стандарта надлежащей производственной практики в соответствии со специальными и стандартными операционными процедурами и, если применимо, по контракту; проведение операции контролирует второе лицо. Нанесение дополнительной этикетки надлежащим образом оформляют документально как в документах клинического исследования, так и в записях, относящихся к серии (досье на серию).

Контроль качества

34. Поскольку процессы могут быть не стандартизованными или не в полной мере валидированными, возрастает значение испытаний для обеспечения гарантии того, что каждая серия продукции соответствует спецификации на нее.

35. Контроль качества необходимо осуществлять в соответствии с досье на лекарственный препарат и согласно информации, предоставленной спонсором уполномоченному органу при заявке на проведение клинического исследования. Следует проводить проверку эффективности кодирования и результаты ее оформлять документально.

36. Образцы лекарственных препаратов для клинических исследований хранятся в двух целях: во-первых, для обеспечения наличия образца для аналитических

испытаний и, во-вторых, для обеспечения наличия образца готового лекарственного препарата. Таким образом, образцы можно разделить на две категории:

Контрольный образец (reference sample): образцы серии исходного сырья, упаковочных материалов, лекарственного препарата в первичной упаковке или готового лекарственного препарата, которые хранят для проведения анализа в случае возникновения такой необходимости. Следует сохранять образцы с критических промежуточных стадий (например, после которых предусматривается проведение аналитических исследований и выдача разрешений на выпуск) и образцы промежуточных продуктов, которые поставляются за пределы зоны контроля производителя, если стабильность образцов это позволяет.

Архивный образец (retention sample) - образец в окончательной упаковке, отобранный из серии готовой продукции. Его хранят в целях подтверждения идентичности. Например, в течение срока хранения серии может потребоваться осмотр образца или упаковки, маркировки, инструкции по применению, получение информации о номере серии и сроке годности.

Во многих случаях контрольные и архивные образцы готовой продукции идентичны и являются единицами продукции в окончательной упаковке. В таких случаях контрольные и архивные образцы могут рассматриваться как взаимозаменяемые. Контрольные и архивные образцы лекарственного препарата для клинических исследований, в том числе закодированного лекарственного препарата, сохраняются не менее двух лет после окончания или официального прекращения последнего клинического исследования, в котором использовалась данная серия (в зависимости от того, какой из периодов дольше).

Уделяют внимание хранению архивных образцов до тех пор, пока не будет составлен отчет о проведении клинического исследования, чтобы обеспечить возможность подтверждения идентичности лекарственного препарата, что необходимо при расследованиях непредвиденных случаев или противоречивых результатов таких исследований.

37. Место хранения контрольных и архивных образцов определяется в техническом соглашении между спонсором и производителем(ями), необходимо обеспечить к ним своевременный доступ уполномоченного органа.

Контрольные образцы готового лекарственного препарата сохраняются в государстве или в третьей стране, если между государством и третьей страной-экспортером существуют соглашения, которые гарантируют, что производитель лекарственного препарата для клинических исследований придерживается требований Стандарта надлежащего производства, как минимум, эквивалентных Стандарта надлежащей производственной практики. В исключительных случаях контрольные образцы готового лекарственного препарата сохраняются у производителя в третьей стране, в таком случае это обосновано и документально

оформлено в виде технического соглашения между спонсором, импортером и производителем лекарственного препарата в третьей стране.

Количество контрольных образцов достаточным для проведения не менее чем двукратного аналитического контроля серии продукции в соответствии с требованиями досье на лекарственный препарат, поданного в уполномоченный орган для получения разрешения на проведение клинических исследований.

Для архивных образцов допускается хранить информацию в отношении окончательно упакованных единиц лекарственных препаратов в виде письменных или электронных записей, если такие записи обеспечивают достаточную информацию. В последнем случае система хранения соответствует требованиям приложения

№ 11 Стандарта надлежащей производственной практики.

Выдача разрешения на выпуск серий

38. Не допускается выдача разрешения на выпуск лекарственных препаратов для исследований (пункт 43 настоящего приложения) до тех пор, пока Уполномоченное лицо не удостоверит выполнение установленных требований и требований настоящего приложения (пункт 39 настоящего приложения). Уполномоченное лицо учитывает факторы, приведенные в пункте 40 настоящего приложения.

39. На выполнение Уполномоченным лицом своих обязанностей в отношении лекарственных препаратов для клинических исследований влияют разные факторы, которые перечислены ниже:

a) лекарственный препарат произведен, но не зарегистрирован в государстве. При подаче заявления на проведение клинических исследований необходимо засвидетельствовать, что лекарственный препарат для клинических исследований произведен и проверен в соответствии с требованиями Стандарта надлежащей производственной практики, досье на лекарственный препарат, а также что имеется соответствующая информация, предоставленная спонсором уполномоченному органу.

b) лекарственный препарат зарегистрирован, поставляется дистрибьюторы, которая находится в государстве, независимо от того, где производится лекарственный препарат. Обязанности, которые указаны выше, остаются теми же, но объем представленных данных может быть ограничен подтверждением того, что лекарственный препарат соответствует заявлению на проведение клинических исследований и любой последующей обработки с целью кодирования, осуществления специальной упаковки или маркировки для этого исследования. Досье на лекарственный препарат также может быть ограниченным по объему (см. пункт 9 настоящего приложения).

c) лекарственный препарат импортирован непосредственно из третьей страны: необходимо засвидетельствовать, что он произведен и проверен в соответствии с Стандартом надлежащего производства, как минимум, эквивалентными Стандарта надлежащей производственной практики, досье на лекарственный препарат, а также

что имеется соответствующая информация, предоставленная спонсором уполномоченному органу при подаче заявления на проведение клинического исследования. Если лекарственные препараты для клинических исследований ввезены из третьей страны и являются объектом соглашения, принятого между государством страной, например таким, как соглашение о взаимном признании, любое подобное соглашение предусматривает применение требований в отношении этого лекарственного препарата, эквивалентных Стандарта надлежащей производственной практики. При отсутствии соглашения о взаимном признании Уполномоченное лицо на основе информации о системе качества производителя устанавливает, что применяются требования, эквивалентные Стандарта надлежащей производственной практики. Эту информацию, как правило, получают путем участия в аудите систем качества производителей. И в первом, и во втором случае Уполномоченное лицо может выполнить оценку соответствия на основании документации, предоставленной производителем из другой страны (см. пункт 40 настоящего приложения).

d) при ввозе препаратов сравнения, когда невозможно получить гарантию того, что каждая серия продукции была произведена в соответствии с требованиями, эквивалентными Стандарта надлежащей производственной практики, Уполномоченное лицо свидетельствует, что каждая произведенная серия прошла все необходимые виды контроля и испытаний, необходимые для подтверждения ее качества, в соответствии, а также что имеется соответствующая информация, предоставленная спонсором уполномоченному органу при подаче заявления на проведение клинических исследований.

40. При оценке каждой серии продукции перед выдачей разрешения на выпуск следует рассматривать:

записи, относящиеся к серии (досье на серию), в том числе записи по контролю качества, записи по контролю в процессе производства и записи разрешения на выпуск, свидетельствующие о соответствии досье на лекарственный препарат, заказу, протоколу исследования и коду рандомизации. В эти записи вносятся все отклонения или внесенные в плановом порядке изменения, а также любые дополнительные проверки или испытания. Записи полные и согласованы персоналом, уполномоченным на это в соответствии с системой качества;

условия производства;

данные об валидации оборудования, процессов и методик; проверку окончательной упаковки;

результаты любых анализов или испытаний, проведенных после импортирования, если необходимо;

отчеты о стабильности;

данные о поставщике и проверке условий хранения и транспортирования;

отчеты об аудитах системы качества производителя;

документы, подтверждающие право производителя на производство лекарственных препаратов для клинических исследований (включая препараты сравнения) на экспорт, выданные уполномоченными органами страны-экспортера;

при необходимости нормативные требования в отношении регистрационной документации, применяемые требования Стандарта надлежащего производства и любые официальные подтверждения выполнения требований Стандарта надлежащего производства;

все другие факторы, которые Уполномоченное лицо считает значимыми для качества серии.

Значимость вышеприведенных факторов зависит от страны, в которой производят лекарственный препарат, предприятия-производителя, статуса регистрации лекарственного препарата, а также от фазы разработки. Спонсор гарантирует, что все факторы, принятые во внимание Уполномоченным лицом, выполняющим оценку серии , соответствуют информации, предоставленной уполномоченному органу при подаче заявления на проведение клинических исследований (пункт 44 настоящего приложения).

41. Если лекарственные препараты для клинических исследований производят и упаковывают на разных участках, за которые несут ответственность разные Уполномоченные лица, необходимо выполнять требования приложения № 16 Стандарта надлежащей производственной практики.

42. Если согласно законодательству упаковка или маркировка осуществляется в исследовательском учреждении фармацевтом, участвующим в проведении клинического исследования, или под его наблюдением, либо другим медицинским работником, то контроль этой деятельности не входит в обязанности Уполномоченного лица. Однако спонсор несет ответственность за гарантию того, что работа надлежащим образом документально оформлена и выполнена в соответствии с требованиями Стандарта надлежащей производственной практики. По этому вопросу он получает информацию от Уполномоченного лица.

Транспортировка

43. Лекарственные препараты для клинических исследований остаются под контролем спонсора до завершения двухэтапной процедуры выдачи разрешения на выпуск: оценки соответствия Уполномоченным лицом и выдачи спонсором разрешения на выпуск для использования в клинических исследованиях после соблюдения требований законодательства. Оба этапа оформляются документально, а записи хранятся непосредственно у спонсора или у лица, которое действует от его имени. Гармонизированный формат сертификата серии для облегчения перемещения лекарственных препаратов для клинических исследований, приведен в Дополнении 1 к настоящему приложению. Спонсор гарантирует, что вся подробная информация, которая приложена к заявлению на проведение клинического исследования,

рассмотрена Уполномоченным лицом и отвечает информации, которая утверждена уполномоченными органами. Оформляется соответствующий договор о выполнении этого требования. С практической точки зрения, наилучшим способом выполнения этих требований является контроль изменений в досье на лекарственный препарат, что включено в техническое соглашение между Уполномоченным лицом и спонсором.

44. Транспортирование лекарственных препаратов для клинических исследований следует осуществлять в соответствии с инструкциями, предоставленными в распоряжение спонсором или лицом, действующим от его имени.

45. До поставки лекарственных препаратов для клинических исследований к месту проведения исследований установлены правила по раскодированию лекарственных препаратов уполномоченным на то персоналом.

46. Хранится подробный перечень отгруженной продукции, составленный производителем или импортером. Особое внимание уделяется точности указания наименования и адреса получателя.

47. Передачу лекарственных препаратов для исследований из одного места проведения исследований в другое проводят только в исключительных случаях. Порядок такой передачи установлен стандартной операционной процедурой. Проверяется совокупность имеющихся о лекарственном препарате сведений за тот период, когда он находился вне контроля производителя, например, с помощью отчетов о мониторинге клинических исследований или регистрации условий хранения на предыдущем месте проведения исследований. Такая проверка учитывается при оценке возможности передачи продукции. К участию в проверке необходимо привлекать Уполномоченное лицо. При необходимости лекарственный препарат необходимо вернуть производителю или другому имеющему на то право производителю для повторной маркировки и для его оценки Уполномоченным лицом. Хранить записи и обеспечивать полное отслеживание подобных передач.

Претензии

48. Выводы по результатам любого расследования, проведенного в связи с поступлением претензии по качеству лекарственного препарата, обсуждаются между производителем или импортером и спонсором (если это не одно и то же лицо). В этом участвуют Уполномоченное лицо и лица, ответственные за проведение соответствующего клинического исследования, чтобы оценить возможное влияние претензии на клиническое исследование, разработку лекарственного препарата и субъектов исследований.

Отзывы и возвраты

Отзывы

49. Порядок отзыва лекарственных препаратов для клинических исследований и его документального оформления согласовано между спонсором и производителем или

импортером (если это не одно и то же лицо). Исследователь и монитор клинического исследования понимает свои обязанности при выполнении отзыва.

50. Спонсор гарантирует, что поставщик любого препарата сравнения или других лекарственных препаратов, используемых в клиническом исследовании, имеет систему для извещения спонсора о необходимости отзыва любого поставленного лекарственного препарата.

Возвраты

51. Лекарственные препараты для клинических исследований возвращают с соблюдением условий, установленных спонсором и изложенных в утвержденных письменных процедурах.

52. Возвращенные лекарственные препараты для клинических исследований четко обозначены. Их хранят в специально предназначенной контролируемой зоне. Сохраняют записи по учету возвращенных лекарственных препаратов.

Уничтожение

53. Спонсор несет ответственность за уничтожение неиспользованных и (или) возвращенных лекарственных препаратов для клинических исследований. Не допускается уничтожение лекарственных препаратов для клинических исследований без получения письменного разрешения от спонсора.

54. Для каждого места проведения исследований и каждого периода исследования спонсор или лицо, действующее от его имени, фиксирует, составляет баланс и проверяет количество лекарственного препарата, которое поставлено, использовано и возвращено. Уничтожение неиспользованных лекарственных препаратов для клинических исследований для данного места проведения исследований или данного периода исследований следует осуществлять только после того, как будет проведено расследование и удовлетворительно объяснены любые несоответствия, а также будет составлен материальный баланс. Документальное оформление операций по уничтожению лекарственного препарата необходимо вести таким образом, чтобы можно было представить отчет обо всех операциях. Записи по уничтожению следует хранить у спонсора.

55. В случае уничтожения лекарственных препаратов для клинических исследований спонсору представлен акт с указанием даты или другой документ об уничтожении. В этих документах указывают номера серий и (или) номера пациентов (или обеспечить возможность их отслеживания), и количество уничтоженных лекарственных препаратов.

Дополнение № 1
к приложению № 13 Стандарта
надлежащей производственной

ПРИМЕРНАЯ ФОРМА
содержания сертификата серии

[БЛАНК ПРОИЗВОДИТЕЛЯ]

Содержание сертификата серии

1. Название (названия) лекарственного(ых) препарата(ов) (идентификатора(ов) лекарственного препарата) в соответствии с заявкой на проведение клинического исследования, в зависимости от того, что применимо.

2. Номер(а) EudraCT (Общеевропейская база данных клинических исследований) и кода протокола спонсора (при наличии).

3. Дозировка:

названия и количество в единице дозы всех активных фармацевтических субстанций для каждого лекарственного препарата для клинических исследований (включая плацебо). Способ предоставления такой информации не способствует раскодированию "слепого" исследования.

4. Лекарственная форма.

5. Размер упаковки (контейнера) и тип (например, флаконы, бутыли, блистеры).

6. Номер партии (серии).

7. Дата окончания срока годности (повторного контроля, срок использования).

8. Наименование производителя (производственной площадки) его адрес, где находится выдающее сертификат уполномоченное лицо.

9. Номер специального разрешения (лицензии) на производство для производственной площадки, указанной в пункте 8.

10. Комментарии (примечания).

11. Дополнительная информация, которая является существенной, по мнению уполномоченного лица.

12. Заявление о сертификации.

13. Делается запись:

"Настоящим я подтверждаю, что эта серия соответствует требованиям (указывается соответствующая форма подтверждения, исходя их нижеперечисленных возможных вариантов поставки лекарственных препаратов):

a) лекарственный препарат произведен на территории государства, но не зарегистрирован в государстве. При подаче заявления на проведение клинических исследований необходимо засвидетельствовать, что лекарственный препарат для клинических исследований произведен и проверен в соответствии с требованиями Стандарта надлежащей производственной практики, досье на лекарственный препарат, а также что имеется соответствующая информация, предоставленная спонсором уполномоченному органу;

b) лекарственный препарат зарегистрирован в государстве, поставляется дистрибьютором, который находится в государстве, независимо от того, где производится лекарственный препарат. Обязанности, которые указаны выше, остаются теми же, но объем представленных данных может быть ограничен подтверждением

того, что лекарственный препарат соответствует заявлению на проведение клинических исследований и любой последующей обработке с целью кодирования, осуществления специальной упаковки или маркировки для этого исследования. Досье на лекарственный препарат также может быть ограниченным по объему (см. пункт 9 приложения № 13 Стандарта);

с) лекарственный препарат импортирован непосредственно из третьей страны, необходимо засвидетельствовать, что он произведен и проверен в соответствии с требованиями, эквивалентными или не ниже изложенных в Стандарте, досье на лекарственный препарат, а также что имеется соответствующая информация, представленная спонсором уполномоченному органу при подаче заявления на проведение клинического исследования. Если лекарственные препараты для клинических исследований ввезены из третьей страны и являются объектом соглашения, принятого между государством и этой страной (например, соглашение о взаимном признании), любое подобное соглашение предусматривает применение требований, эквивалентных Стандарта, в отношении этого лекарственного препарата. При отсутствии соглашения о взаимном признании уполномоченное лицо на основе информации о системе качества производителя устанавливает, что применяются требования, эквивалентные настоящего Стандарта. Эту информацию, как правило, получают путем участия в аудите систем качества производителей.

И в первом, и во втором случае уполномоченное лицо выполняет оценку соответствия на основании документации, представленной производителем из другой страны".

14. Фамилия уполномоченного лица, подписавшего сертификат.

15. Подпись.

16. Дата подписания.

Пояснение

Лекарственные препараты для клинических исследований не могут быть использованы в клиническом исследовании до окончания двухэтапной процедуры, описанной в пункте 43 приложения № 13 Стандарта. На первом этапе закончена и оформлена документально сертификация каждой серии уполномоченным лицом производителя или импортера в соответствии с пунктом 13 настоящего документа.

Серию лекарственного препарата для клинических исследований, сопровождаемую подписанным уполномоченным лицом сертификатом серии, не подвергают дальнейшим проверкам относительно положений, указанных в пункте 13 настоящего документа при ее перемещении. Для облегчения свободного перемещения лекарственных препаратов для клинических исследований содержание таких сертификатов соответствует приведенному выше гармонизированному формату. Этот формат также применен для сертификации серий, предназначенных для использования, в котором находится производитель или импортер.

Приложение № 14
Стандарта надлежащей
производственной практики

Требования производству лекарственных препаратов, получаемых из донорской крови или плазмы

Для целей настоящих Требований используются понятия, которые означают следующее:

"компонент крови" (blood component) - терапевтическая составляющая крови (эритроциты, лейкоциты, тромбоциты и плазма), которая может быть подготовлена различными методами;

"кровь" (blood) - цельная кровь, которая взята у донора и обработана для трансфузии или для дальнейшего производства;

"лекарственные препараты, получаемые из донорской крови или плазмы" (medicinal products derived from human blood or human plasma) - лекарственные препараты на основе компонентов крови, которые произведены промышленным способом на государственных или негосударственных предприятиях;

"обработка" (processing) - любой из этапов получения компонентов крови, который осуществляется после забора крови перед получением компонента крови (например, сепарация и заморозка компонентов крови). В настоящих Требованиях под обработкой дополнительно понимают выполняемые в учреждениях по забору крови операции, которые являются специфическими для плазмы, используемой для фракционирования;

"основное досье плазмы" (Plasma Master File - PMF) - отдельный документ, который не входит в регистрационное досье на лекарственный препарат. В нем содержится вся соответствующая подробная информация в отношении характеристик цельной донорской плазмы, используемой как исходное сырье для производства промежуточных фракций (субфракций), вспомогательных веществ и активных фармацевтических субстанций, которые являются частью плазмы, лекарственных препаратов или медицинских изделий;

"ответственное лицо" (Responsible Person) - специально назначенное лицо в учреждениях по забору (проверке) крови, которое несет ответственность за:

обеспечение того, что кровь или ее компоненты были взяты и проверены в каждой единице независимо от их предназначения, а также за то, что (в случае предназначения для трансфузии) их обработка, хранение и отпуск были произведены в соответствии с законодательством;

предоставление соответствующей информации уполномоченным органам (организациям) в отношении предписаний, разрешений, аккредитации или лицензирования;

выполнение в учреждении по забору (проверке) крови всех требований законодательства.

Ответственное лицо отвечает следующим условиям в отношении квалификации:

иметь высшее образование в области медицины или биологии;

иметь стаж работы не менее 2 лет в области забора (проверки) донорской крови и компонентов крови или их обработки, хранения или распределения.

Обязанности ответственного лица, указанные в настоящем пункте, могут быть переданы другим лицам, которые имеет соответствующую квалификацию и стаж работы для выполнения этих обязанностей.

Учреждения по забору (проверке) крови сообщают в уполномоченный орган (организацию) фамилию (имя, отчество) ответственного лица с обязанностями, указанными в настоящем пункте, также других лиц, указанных в настоящем пункте, вместе с информацией о конкретных обязанностях, которые на них возложены.

Если ответственное лицо или лица, указанные в настоящем пункте, заменяются на постоянной или временной основе, учреждение по забору (проверке) крови незамедлительно уведомить уполномоченные органы (организации) о фамилии (имени, отчестве) нового ответственного лица и дате его назначения;

"плазма для фракционирования" (plasma for fractionation) - жидкая часть донорской крови, которая остается после отделения клеточных компонентов крови, отобранная в контейнер с антикоагулянтом, или которая остается после сепарации с помощью непрерывной фильтрации или центрифугирования крови с антикоагулянтом во время процедуры афереза. Плазма для фракционирования предназначена для производства лекарственных препаратов, получаемых из плазмы, в частности, альбумина, факторов свертывания крови и иммуноглобулина человека;

"препараты крови" (blood products) - лекарственные препараты, полученные из донорской крови или плазмы;

"программа фракционирования по контракту для третьих стран" (third countries contract fractionation program) - фракционирование по контракту на предприятии по фракционированию или производству лекарственных препаратов из донорской плазмы с использованием исходного сырья из третьих стран;

"уполномоченное лицо" (Qualified Person) - лицо, назначенное производителем лекарственных средств, которое осуществляет подтверждение соответствия лекарственных средств требованиям, установленным при их государственной регистрации, и гарантирует, что лекарственные средства произведены в соответствии с требованиями Стандарта надлежащей производственной практики. Обязанности уполномоченного лица детально описаны в главе 2 части I Стандарта надлежащей производственной практики и Приложении № 16 Стандарта надлежащей производственной практики;

"учреждение по забору (проверке) крови" (blood establishment) - учреждение, которое несет ответственность за любой аспект забора и проверки донорской крови или компонентов крови независимо от их дальнейшего предназначения, а также за их обработку, хранение и поставку в случае, когда они предназначены для трансфузии. Этот термин не распространяется на банки крови в больницах, но распространяется на учреждения, в которых проводят плазмаферез;

"фракционирование, предприятие по фракционированию" (fractionation, fractionation plant) - технологический процесс на предприятии (предприятии по фракционированию) , во время которого разделяют (очищают) компоненты плазмы с помощью различных физических и химических методов (например, осаждение, хроматография).

1. Область применения

1.1. Положения настоящих Требований распространяются на лекарственные препараты, получаемые из донорской крови или плазмы, фракционированной либо импортированной на территорию других стран. Настоящие Требования распространяется также на исходное сырье для таких лекарственных препаратов (например, донорскую плазму) и применимы к стабильным фракциям донорской крови или плазмы (например, альбумина), которые включают в медицинские изделия.

1.2. Настоящие Требования устанавливают специальные требования в отношении производства, хранения и транспортирования донорской плазмы, используемой для фракционирования и производства лекарственных препаратов, получаемых из донорской крови или плазмы.

1.3. Настоящие Требования устанавливают специальные положения для случаев, когда исходное сырье импортируется из третьих стран, а также в случаях программ фракционирования по контракту для третьих стран.

1.4. Настоящие Требования не применяются для компонентов крови, предназначенных для трансфузии.

2. Принцип

2.1. Лекарственные препараты, получаемые из донорской крови или плазмы (а также их активные фармацевтические субстанции, используемые в качестве исходного сырья), соответствует требованиям Стандарта надлежащей производственной практики , а также регистрационному досье на лекарственный препарат. Они рассматриваются как биологические лекарственные препараты и исходное сырье, в которых содержатся такие биологические субстанции, как человеческие клетки или жидкости (включая кровь или плазму). Вследствие биологической природы источников сырья последние имеют определенные характерные особенности (например, исходное сырье может быть контаминировано инфицирующими агентами, в особенности вирусами). Поэтому качество и безопасность таких лекарственных препаратов зависят от контроля

исходного сырья и источника его происхождения, а также от дальнейших технологических процедур, включая проверку на инфекционные маркеры, удаление и инактивацию вирусов.

2.2. Все активные фармацевтические субстанции, используемые в качестве исходного сырья для лекарственных препаратов, отвечают требованиям Стандарта (см. пункт 2.1 настоящих Требований).

В отношении забора и проверки исходного сырья, получаемого из донорской крови или плазмы, необходимо придерживаться следующих установленных требований:

забор и проверку проводят в соответствии с надлежащей системой качества, соответствующими стандартами и спецификациями;

необходимо выполнять действующие требования в отношении прослеживаемости от донора до реципиента и в отношении уведомлений о серьезных нежелательных реакциях и серьезных нежелательных явлениях;

необходимо руководствоваться фармакопейными требованиями.

2.3. Импортированное из третьих стран исходное сырье для производства лекарственных препаратов, получаемых из донорской крови или плазмы, если эти лекарственные препараты предназначены для применения или распределения в другие страны, отвечают нормам, эквивалентным действующим в государстве в отношении систем качества учреждений по забору (проверке) крови. Также соблюдаются установленные требования по прослеживаемости от донора до реципиента и в отношении уведомлений о серьезных нежелательных реакциях и серьезных нежелательных явлениях, а также обеспечиваются соответствие действующим требованиям к крови и ее компонентам.

2.4. При выполнении программ фракционирования по договору с третьими странами исходное сырье, импортированное из стран, соответствует требованиям, действующим в государствах. Работы, проводимые в государствах, в полной мере соответствует Стандарту. Выполняют требования, действующие в Союзе в отношении систем качества учреждений по забору (проверке) крови. Также соблюдаются установленные требования по прослеживаемости от донора до реципиента и в отношении уведомлений о серьезных нежелательных реакциях и нежелательных явлениях, а также обеспечивается соответствие действующим требованиям к крови и ее компонентам.

2.5. Стандарт распространяется на все стадии после забора и проверки крови (например, обработка (включая разделение), заморозка, хранение и транспортирование к производителю). Как правило, эта деятельность находится в сфере ответственности уполномоченного лица предприятия, которое имеет лицензию на производство лекарственных средств. Если специфические этапы обработки, предназначенной для фракционирования плазмы, проводятся в учреждении по забору (проверке) крови, в нем может быть специально назначено уполномоченное лицо, однако требование к

времени его нахождению на производственном участке и ответственности могут быть не пропорциональны времени нахождения на производственном участке и ответственности ответственного лица. Для разрешения этой специфической ситуации и обеспечения того, чтобы обязанности уполномоченного лица, предусмотренные законодательством государства, выполнялись надлежащим образом, предприятие по фракционированию (производитель лекарственных препаратов) имеет договор с учреждением по забору (проверке) крови. Договор отвечает требованиям, указанным в главе 7 части I Стандарта, в нем устанавливаются соответствующие обязанности и подробные требования для обеспечения качества. Ответственное лицо учреждения по забору (проверке) крови и уполномоченное лицо предприятия по фракционированию (производителя лекарственных препаратов) принимают участие в составлении указанного договора. Для подтверждения того, что учреждение по забору (проверке) крови исполняет условия данного договора, уполномоченное лицо обеспечивает проведение соответствующих аудитов.

2.6. Специальные требования к документации и другие мероприятия в отношении исходного сырья для получаемых из плазмы лекарственных препаратов указываются в основном досье плазмы.

3. Управление качеством

3.1. Управление качеством охватывает все стадии от отбора доноров до поставки готовой продукции. Выполняют действующие требования в отношении прослеживаемости на этапе, предваряющем поставку плазмы на предприятие по фракционированию, на самом этапе поставки, а также в отношении всех стадий, связанных с забором и проверкой донорской крови или плазмы, предназначенных для производства лекарственных препаратов.

3.2. Забор крови или плазмы, которые используются в качестве сырья для производства лекарственных препаратов, следует проводить в учреждениях по забору (проверке) крови, а проверку проводить в лабораториях, которые применяют системы качества, отвечающие установленным требованиям, имеют соответствующее разрешение, выданное уполномоченным органов. При наличии у производителя программ фракционирования по контрактам для третьих стран он обязан уведомить об этом уполномоченный орган.

3.3. В случае импорта плазмы из третьих стран она поставляется только утвержденными поставщиками (например, учреждениями по забору (проверке) крови, включая внешние склады). Эти поставщики указаны в спецификациях на исходное сырье, установленных предприятием по фракционированию (производству), и утверждены уполномоченным органом (например, после инспектирования), а также уполномоченным лицом предприятия по фракционированию. В пункте 6.8 настоящих Требований описана оценка и выдача разрешения на использование плазмы (плазмы для фракционирования) как исходного сырья.

3.4. Предприятие по фракционированию (производитель готовых лекарственных препаратов) в соответствии с письменными процедурами проводит квалификацию поставщиков, включая их аудиты. Проводится регулярную повторную квалификацию поставщиков с учетом подхода, основанного на оценке рисков.

3.5. Предприятие по фракционированию (производитель готовых лекарственных препаратов) заключаются письменные договоры с учреждениями по забору (проверке) крови, которые являются поставщиками.

В каждом таком договоре указываются как минимум следующие сведения:

определение обязанностей и ответственности;

требования к системе качества и документации;

критерии отбора доноров и проведение испытаний;

требования к разделению крови на компоненты крови и плазму; заморозка плазмы;

хранение и транспортирование плазмы;

прослеживаемость и информирование после сдачи (забора) крови (в том числе о нежелательных явлениях).

На предприятии по фракционированию (у производителя лекарственных препаратов) в наличии результаты испытаний всех единиц сырья, поставленных учреждением по забору (проверке) крови. Любая стадия, выполненная по субподряду, предусмотрена письменным договором.

3.6. Для планирования, оценки и документального оформления всех изменений, которые могут оказать влияние на качество и безопасность продукции или ее прослеживаемость, установлена надлежащая система контроля. Необходимо оценивать потенциальное влияние предлагаемых изменений. Определяют необходимость проведения дополнительных испытаний или валидации, особенно на стадиях инактивации и удаления вирусов.

3.7. Для минимизации рисков, связанных с инфицирующими агентами и новыми инфицирующими агентами, внедряется надлежащая система мер в отношении безопасности. Такая система включает в себя оценку рисков для того, чтобы:

определить время выдерживания производственного запаса (время внутреннего карантина) перед обработкой плазмы, чтобы изъять дозы, которые вызывают сомнения (дозы, взятые в течение периода, определенного законодательством, прежде чем будет установлено, что дозы, взятые от доноров с высоким риском, исключаются из обработки (например, в связи с положительным результатом теста));

учитывать все аспекты, связанные со снижением количества вирусов и (или) сокращением испытаний на инфицирующие агенты или их аналоги;

определить возможности снижения количества вирусов, определить размер серии исходного сырья и иные существенные аспекты процесса производства.

4. Прослеживаемость и мероприятия после забора крови

4.1. В наличии система, которая дает возможность прослеживаемости от донора до дозы, забранной в учреждении по забору (проверке) крови, до серии лекарственного препарата, а также в обратном направлении.

4.2. Определяется ответственность за прослеживаемость продукции (отсутствие какого-либо этапа не допускается):

от донора и дозы, взятой в учреждении по забору (проверке) крови, до предприятия по фракционированию (это является обязанностью ответственного лица в учреждении по забору (проверке) крови);

от предприятия по фракционированию до производителя лекарственного препарата и какого-либо субподрядчика, независимо от того, является ли он производителем лекарственного препарата или медицинского изделия (это является обязанностью уполномоченного лица).

4.3. Данные, необходимые для полной прослеживаемости, необходимо хранить не менее 30 лет, если иное не установлено законодательством.

4.4. Договоры, указанные в пункте 3.5 настоящих Требований, заключенные между учреждениями по забору (проверке) крови (в том числе контрольными лабораториями) и предприятием по фракционированию (производителем), гарантируется, что прослеживаемость и мероприятия после забора крови охватывают всю цепь от забора плазмы до всех производителей, ответственных за выдачу разрешения на выпуск готовой продукции.

4.5. Учреждения по забору (проверке) крови уведомляют предприятие по фракционированию (производителя) о каком-либо случае, который может повлиять на качество или безопасность продукции, а также о другой важной информации, полученной после приема донора или выдачи разрешения на выпуск плазмы (например , обратную информацию (информацию, полученную после забора крови)).

4.6. В случае если результатом инспектирования уполномоченным органом учреждения по забору (проверке) крови является аннулирование специального разрешения (лицензии, сертификата), необходимо также сделать уведомление, как указано в пункте 4.5 настоящих Требований.

4.7. В стандартных операционных процедурах описывается управление информацией, полученной после забора крови, при этом учитываются лицензионные требования и процедуры информирования уполномоченных органов.

5. Помещения и оборудование

5.1. С целью сведения к минимуму микробной контаминации или внесения постороннего материала в серию плазмы оттаивание и объединение единиц плазмы следует производить в зонах, которые соответствуют требованиям класса чистоты не менее D, установленным в Приложении № 1 Стандарта. Следует использовать специальную одежду, включая маски на лице и перчатки. Иные операции с открытой (неупакованной) продукцией в ходе технологического процесса следует осуществлять в

условиях, соответствующих требованиям Приложения № 1 Стандарта надлежащей производственной практики.

5.2. В соответствии требованиями Приложения № 1 Стандарта надлежащей производственной практики следует осуществлять регулярный мониторинг производственной среды, особенно во время открывания контейнеров с плазмой, а также во время процессов оттаивания и объединения. Устанавливаются критерии приемлемости.

5.3. При производстве лекарственных препаратов, получаемых из донорской плазмы, используются соответствующие методы инактивации или удаления вирусов и принимаются соответствующие меры по предотвращению контаминации обработанной продукции еще не обработанной продукцией. Для стадий технологического процесса, которые проводятся после вирусной инактивации, используются специально предназначенные отдельные помещения и оборудование.

5.4. Для снижения рисков контаминации текущего производства вирусами, которые используются во время валидационных испытаний, валидацию методов снижения количества вирусов не следует проводить использованием производственных технических средств. Валидацию в указанном случае следует проводить в соответствии с нормативными правовыми актами.

Производство

Исходные материалы

6.1. Исходные материалы соответствуют требованиям соответствующих фармакопейных статей, а также удовлетворять условиям, которые содержатся в соответствующем регистрационном досье, в том числе в основном досье плазмы. Эти требования изложены в письменном договоре (см. пункт 3.5. настоящего приложения) между учреждением по забору (проверке) крови и предприятием по фракционированию (производителем). Их контролируют с помощью системы качества.

6.2. Исходные материалы для программ фракционирования по контракту для третьих стран соответствуют требованиям, указанным в пункте 2.4 настоящего приложения.

6.3. В зависимости от типа забора (например, забор цельной крови или автоматический аферез) требуются различные стадии обработки. Все стадии обработки (например, центрифугирование и (или) разделение, отбор проб, маркировка, замораживание) определяются в письменных инструкциях.

6.4. Избегать какого-либо перепутывания единиц и образцов, особенно во время маркировки, а также какой-либо контаминации (например, при отрезании сегментов трубок (укупоривании контейнеров)).

6.5. Замораживание является критической стадией выделения протеинов, которые в плазме являются лабильными (например, факторов свертываемости). Поэтому замораживание осуществляют с помощью валидированных методов как можно быстрее

после забора крови. При этом необходимо придерживаться требований соответствующих фармакопейных статей.

6.6. Условия хранения и транспортирования крови или плазмы к предприятию по фракционированию (производителю) определяются и документально оформляются на всех этапах цепи поставки. Об отклонениях от установленной температуры уведомляют предприятие по фракционированию (производителя). Необходимо использовать оборудование, которое прошло квалификацию, и процедуры, которые прошли валидацию.

Оценка (выдача) разрешения на выпуск плазмы для фракционирования, используемой как исходное сырье

6.7. Разрешение на выпуск плазмы для фракционирования (из карантина) может производиться только посредством систем и процедур, которые обеспечивают качество , необходимое для производства готовой продукции. Плазма может быть поставлена предприятию по фракционированию (производителю) только после документального подтверждения ответственным лицом соответствия плазмы для фракционирования требованиям и спецификациям, установленным в соответствующих письменных договорах, а также того, что все стадии были проведены в соответствии со Стандартом надлежащей производственной практики.

6.8. Использование контейнеров с плазмой для фракционирования при поступлении на предприятие по фракционированию разрешено уполномоченным лицом. Уполномоченное лицо подтверждает, что плазма соответствует всем требованиям фармакопейных статей, и удовлетворяет условиям соответствующего регистрационного досье, в том числе основного досье плазмы, а в случае использования плазмы для программ фракционирования по контракту для третьих стран - требованиям, указанным в пункте 2.4 настоящего приложения.

Обработка плазмы для фракционирования

6.9. Стадии процесса фракционирования различаются в зависимости от продукции и производителя. Как правило, они включают в себя различные операции фракционирования (очистки), а некоторые из них могут способствовать инактивации и (или) удалению возможной контаминации.

6.10. Устанавливают и обеспечивают соблюдение требований к процессам объединения, отбора проб из объединенной плазмы, фракционирования (очистки) и инактивации (удаления) вирусов.

6.11. Методы, используемые в процессе вирусной инактивации, применяют со строгим соблюдением валидированных процедур. Эти методы соответствуют методам, которые были использованы при валидации процедур вирусной инактивации. Выполняют расследование неудавшихся процедур вирусной инактивации. Соблюдение валидированного технологического процесса является особенно важным в процедурах снижения количества вирусов, поскольку отклонения могут представлять риски для

безопасности готовой продукции. В наличии процедуры, которые учитывают эти риски
.

6.12. Какую-либо повторную обработку или переработку производят только после проведения мероприятий по управлению рисками для качества и только на определенных стадиях технологического процесса, что указывается в регистрационном досье соответствующего препарата.

6.13. Существует разделение (различение) лекарственных препаратов и промежуточной продукции, которые прошли процедуру инактивации (удаления) вирусов и которые еще не прошли такую процедуру.

6.14. В зависимости от результата проведенного процесса управления рисками (с учетом возможных отличий в эпидемиологических данных) разрешается производство по принципу производственных циклов в случае, если на 1 предприятии обрабатывают плазму (промежуточную продукцию) различного происхождения, включая необходимые процедуры четкого разделения и наличие установленных валилидированных процедур очистки. Требования для таких мероприятий основываются на соответствующих нормативных правовых актах. Процесс управления рисками устанавливает необходимость использования специального оборудования в случае программ фракционирования по контракту с третьими странами.

6.15. Для промежуточной продукции, предназначенной для хранения, устанавливают срок хранения на основании данных о стабильности.

6.16. Установлены и документально оформлены требования к хранению и транспортированию промежуточной продукции и готовых лекарственных препаратов на всех этапах цепи поставки. Используется оборудование, которое прошло квалификацию, и процедуры, которые прошли валидацию.

7. Контроль качества

7.1. Требования к испытаниям на вирусы или другие инфицирующие агенты следует устанавливать с учетом новых знаний об инфицирующих агентах и наличия вилидированных методов испытаний.

7.2. Первый однородный пул плазмы (например, после отделения криопреципитата от пула плазмы) следует контролировать с использованием валидированных методов с надлежащей чувствительностью и специфичностью согласно соответствующим фармакопейным требованиям.

Выдача разрешения на выпуск промежуточной готовой продукции

8.1. Разрешается выпуск только тех серий, которые произведены из пулов плазмы, которые были признаны в результате контроля негативными в отношении вирус-маркеров (антител), а также соответствующих фармакопейным требованиям (включая значения в рамках пределов, ограничивающих содержание вирусов) и утвержденным спецификациям (например, основному досье плазмы).

8.2. Выдача разрешения на выпуск промежуточной продукции, предназначенной для дальнейшей обработки внутри предприятия или поставки на другое предприятие, а также выдача разрешения на выпуск готовых лекарственных препаратов осуществляется уполномоченным лицом с соблюдением требований утвержденного регистрационного досье.

8.3. Уполномоченное лицо осуществляет выдачу разрешения на выпуск промежуточной или готовой продукции, используемой для программ фракционирования по контракту для третьих стран, на основании нормативов, согласованных с заказчиком, а также в соответствии с требованиями Стандарта надлежащей производственной практики.

9. Хранение образцов пулов плазмы

9.1. Один пул плазмы может быть использован для производства нескольких серий и (или) лекарственных препаратов. Контрольные образцы каждого пула плазмы, а также соответствующие записи следует хранить на менее 1 года после окончания срока хранения полученного из этого пула лекарственного препарата с наибольшим сроком хранения.

10. Удаление отходов

10.1. Следует иметь письменные процедуры безопасного хранения

удаления отходов, одноразовых и отклоненных материалов (например, контаминированных единиц, единиц от инфицированных доноров, а также крови, плазмы, промежуточной продукции или готовых лекарственных препаратов с истекшим сроком годности), что оформляется документально.

Приложение № 15
Стандарта надлежащей
производственной практики

Требования квалификации и валидации

Принцип

1. В настоящем приложении описаны принципы квалификации и валидации, применимые к производству лекарственных препаратов.

С целью доказательства соответствия параметров критических процессов (оборудования) заданным требованиям производители лекарственных средств проводят валидацию процессов и оборудования, используемых при производстве лекарственных средств. Валидация также проводится при существенных изменениях в помещениях, оборудовании и процессах, которые оказывают влияние на качество продукции.

Для определения состава и объема работ по валидации используют подход, основанный на оценке рисков. В соответствии с требованиями Стандарта надлежащей производственной практики, производители определяют, какая работа по валидации необходима для подтверждения контроля критических аспектов проводимых ими

конкретных операций. Существенные изменения, вносимые в помещение, оборудование и процессы, которые влияют на качество продукции, проходят валидацию.

Для определения области проведения и объема валидации следует использовать подход, основанный на оценке рисков.

Планирование валидации

2. Всю деятельность по валидации следует планировать. Ключевые элементы программы валидации следует четко определить и оформить документально в основном плане валидации или эквивалентных документах.

3. Основной план валидации, составленный в лаконичной, точной и ясной форме.

4. Основной план валидации включает в себя, как минимум, следующее:

a) цель проведения валидации;

b) организационная схема деятельности по валидации;

c) перечень всех помещений, систем, оборудования и процессов, подлежащих валидации;

d) форма документации: форму, которую следует использовать для протоколов и отчетов;

e) планирование и график выполнения работ; f) контроль изменений;

g) ссылки на существующие документы.

5. В случае выполнения крупных проектов при необходимости составляются отдельные основные планы валидации.

Документация

6. Следует разработать письменный протокол с указаниями, каким образом будет проведена квалификация и валидация. Такой протокол проверяется и утверждается. В протоколе указаны критические этапы и критерии приемлемости.

7. Подготовлен отчет с перекрестными ссылками на протокол квалификации и (или) валидации, обобщающий полученные результаты, включающий в себя комментарии относительно любых замеченных отклонений и выводы, включая рекомендуемые изменения, необходимые для устранения отклонений. Изменения, внесенные в план, который приведен в протоколе, оформляется документально соответствующим обоснованием.

8. После успешного завершения квалификации оформляется официальное письменное разрешение для перехода к следующему этапу квалификации и валидации.

Квалификация

Квалификация проекта

9. Первым элементом проведения валидации новых помещений, систем или оборудования является квалификация проекта.

10. Показать и документально оформить соответствие проекта требованиям Стандарта надлежащей производственной практики.

Квалификация монтажа

11. Квалификацию монтажа следует проводить для новых или модифицированных помещений, систем и оборудования.

12. Квалификация монтажа включает в себя в том числе следующие элементы:

a) проверка монтажа оборудования, трубопроводов, вспомогательных систем и приборов на соответствие действующим техническим чертежам и спецификациям;

b) оценка полноты и сопоставление инструкций поставщика по эксплуатации и работе, а также требований к техническому обслуживанию;

c) оценка требований к калибровке;

d) проверка материалов, использованных в конструкциях.

Квалификация функционирования

13. Квалификация функционирования следует за квалификацией монтажа.

14. Квалификация функционирования включает в себя в том числе следующие элементы:

a) испытания, исходя из знаний о процессах, системах и оборудовании;

b) испытания функционирования оборудования при рабочих параметрах, равных верхним и нижним допустимым пределам, то есть в условиях "наихудшего случая".

15. Успешное завершение квалификации функционирования способствует окончательному оформлению инструкций по калибровке, эксплуатации и очистке, проведению обучения операторов, а также установлению требований к профилактическому техническому обслуживанию. Это позволит проводить официальную приемку помещений, систем и оборудования.

Квалификация эксплуатации

16. Квалификация эксплуатации выполняется после успешного завершения квалификации монтажа и квалификации функционирования.

17. Квалификация эксплуатации включает в себя в том числе следующие элементы:

a) испытания с использованием реальных исходного сырья и материалов, применяемых в производстве, выбранных заменителей с аналогичными свойствами или моделирующего препарата, разработанные на основании знаний о процессе, а также о технических средствах, системах или оборудовании;

b) испытания при рабочих параметрах, равных верхним и нижним допустимым пределам.

18. Квалификация эксплуатации является отдельным этапом работ, в некоторых случаях допускается проводить ее совместно с квалификацией функционирования при обеспечении целесообразности.

Квалификация установленных (используемых) технических средств, помещений и оборудования

19. Необходимо иметь данные, обосновывающие и подтверждающие соответствие рабочих критических параметров заданным требованиям. Кроме того, инструкции по

калибровке, очистке, профилактическому техническому обслуживанию и эксплуатации , по обучению операторов и ведению отчетов приняты в форме письменных документов.

Валидация процесса

Общие требования

20. Требования и принципы, предусмотренные настоящим приложением, применимы к производству лекарственных форм. Они распространяются на первоначальную валидацию новых процессов, последующую валидацию измененных процессов и повторную валидацию.

21. Валидация процесса, как правило, завершается до начала реализации и продажи лекарственного препарата (перспективная валидация). В исключительных случаях, когда такая валидация невозможна, возникает необходимость проведения валидации процессов во время текущего производства (сопутствующая валидация). Процессы, которые уже проводились в течение некоторого времени, также подлежат валидации (ретроспективная валидация).

22. Используемые помещения, системы и оборудование квалифицированы, а аналитические методики испытаний - валидированы. Персонал, принимающий участие в проведении валидации, соответствующим образом обучен.

23. Проводится периодическую оценку помещений, систем, оборудования и процессов с целью подтверждения их работы в соответствии с заданными требованиями.

Перспективная валидация

24. Перспективная валидация включает в себя следующие элементы (но не ограничиваться ими):

a) краткое описание процесса;

b) перечень критических стадий процесса, подлежащих исследованию;

c) перечень используемых помещений (оборудования) (включая измерительное (контрольное, регистрирующее) оборудование) с указанием сведений об их калибровке;

d) спецификации на готовую продукцию при выпуске; e) при необходимости перечень аналитических методик;

f) предлагаемые точки контроля в процессе производства и критерии приемлемости ;

g) при необходимости дополнительные испытания, которые следует провести, вместе с критериями приемлемости и валидацией аналитических методик;

h) план отбора проб;

i) методы регистрации и оценки результатов;

j) функции и обязанности;

k) предполагаемый график выполнения работ.

25. С помощью установленного процесса (используя компоненты, соответствующие спецификациям) можно произвести ряд серий готовой продукции при обычных условиях. Теоретически количество выполненных производственных циклов и сделанных наблюдений достаточным, чтобы позволить установить обычную степень изменчивости и тенденции, а также получить необходимое количество данных для оценки. Для валидации процесса считается достаточным выполнение 3 последовательных серий (циклов), при которых параметры находятся в заданных пределах.

26. Размер серии при валидации равный размеру серии при промышленном выпуске продукции.

27. Если предполагается продажа или поставка серий, произведенных при валидации, то условия их производства полностью соответствует регистрационному досье и требованиям Стандарта надлежащей производственной практики, включая удовлетворительный результат проведения валидации.

Сопутствующая валидация

28. В исключительных случаях допускается начинать серийное производство до завершения программы валидации.

29. Решение о проведении сопутствующей валидации обосновано, документально оформлено и утверждено лицами, имеющими на это право.

30. Требования к документации для сопутствующей валидации являются такими же , как и требования, установленные для перспективной валидации.

Ретроспективная валидация

31. Ретроспективная валидация может проводиться только для хорошо отработанных процессов. Проведение ее не допускается, если в состав продукции, технологический процесс или оборудование недавно были внесены изменения.

32. Ретроспективная валидация хорошо отработанных процессов основывается на предшествующих данных. При этом требуются составление специального протокола и отчета и проведение обзора данных предшествующей эксплуатации с выдачей заключения и рекомендаций.

33. Источники данных для такой валидации включают в себя (но не ограничиваться ими) записи по производству и упаковке серий продукции, контрольные карты производства, журналы проведения технического обслуживания, данные об изменениях в составе персонала, исследования возможностей процесса, данные о готовой продукции, в том числе карты тенденций, а также результаты изучения ее стабильности при хранении.

34. Серии продукции, отобранные для проведения ретроспективной валидации, являются представительной выборкой для всех серий, произведенных в течение рассматриваемого периода, в том числе всех серий, не соответствующих спецификациям. Количество серий продукции достаточное, чтобы доказать

стабильность процесса. При проведении ретроспективной валидации процесса могут понадобиться дополнительные испытания архивных образцов для получения необходимого количества или необходимого вида данных.

35. Для оценки стабильности процесса при проведении ретроспективной валидации выполняется анализ данных по 10 - 30 последовательно произведенным сериям, однако при наличии соответствующего обоснования количество исследуемых серий может быть уменьшено.

Валидация очистки

36. Валидацию очистки проводят для того, чтобы подтвердить эффективность процедуры очистки. Обоснование выбранных пределов для переносимых остатков продукта, моющих средств, а также микробной контаминации основывается на свойствах применяемых материалов. Эти предельные значения достижимые на практике и проверяемыми.

37. Для обнаружения остатков или контаминантов используют валидированные аналитические методики. Предел обнаружения для каждой аналитической методики достаточные для того, чтобы обнаружить установленный допустимый уровень остатка или контаминанта.

38. Необходимо проводить валидацию только процедур очистки поверхностей оборудования, контактирующих с продукцией. Требуется также оценить необходимость валидации деталей оборудования, не контактирующих с продукцией. Проводится валидация длительности интервалов времени между окончанием процесса и очисткой, а также между очисткой и началом следующего процесса. Заранее устанавливают методы очистки и интервалы времени между проведением очистки.

39. В отношении процедур очистки, связанных с очень сходными продуктами и сходными процессами, допускается выбрать репрезентативный ряд сходных продуктов и сходных процессов. В указанных случаях можно провести 1 валидационное исследование с использованием подхода "наихудший случай", при котором учтены все критические факторы.

40. Для валидации процедуры очистки достаточно успешное проведение 3 последовательных циклов очистки.

41. Метод "испытывать до тех пор, пока не будет чисто" не заменяет валидацию процедуры очистки.

42. Если удаляемые вещества являются токсичными или опасными, то в порядке исключения вместо них могут использоваться продукты, моделирующие физико-химические свойства таких веществ.

Контроль изменений

43. Необходимо иметь принятые в форме письменных документов процедуры, включающие в себя описание действий, которые следует предпринять, если предполагается изменение исходного сырья, компонентов продукта, технологического

оборудования, параметров производственной среды (или участка), способа производства или метода контроля или другое изменение, которое может повлиять на качество продукции или воспроизводимость процесса. Процедуры контроля изменений обеспечивают получение достаточного количества данных для подтверждения того, что измененный процесс позволяет получать продукцию требуемого качества, соответствующую утвержденным спецификациям. Все изменения, которые оказывают влияние на качество продукции или воспроизводимость процесса, официально заявлены, документально оформлены и утверждены. Необходимо оценить возможное влияние изменений в помещениях, системах и оборудовании на продукцию, в том числе провести анализ рисков. Определяют необходимость и объем повторной квалификации и повторной валидации.

Повторная валидация

45. Следует проводить периодическую оценку помещений, систем, оборудования и процессов, включая проведение процедур очистки, для подтверждения их соответствия заданным требованиям. Если существенные изменения отсутствуют, то вместо повторной валидации составляется отчет, свидетельствующий о соответствии помещений, систем, оборудования и процессов установленным требованиям.

Определения

Понятия, использованные в настоящем приложении, означают следующее:

"анализ рисков" (risk analysis) - метод оценки и описания критических параметров при функционировании оборудования, систем или процесса;

"валидация очистки" (cleaning validation) - документально оформленное подтверждение того, что утвержденная процедура очистки обеспечивает такую чистоту оборудования, которая необходима для производства лекарственных средств;

"валидация процесса" (process validation) - документально оформленное подтверждение того, что процесс, выполняемый в рамках установленных параметров, осуществляется эффективно, воспроизводимо и приводит к производству лекарственного препарата, соответствующего заранее установленным спецификациям и показателям качества;

"квалификация монтажа" (installation qualification, IQ) - документально оформленное подтверждение того, что монтаж помещений, систем и оборудования (установленных или модифицированных) выполнен в соответствии с утвержденным проектом, рекомендациями производителя и (или) требованиями пользователя;

"квалификация проекта" (design qualification, DQ) - документально оформленное подтверждение того, что предложенный проект производственных помещений, оборудования или систем является пригодным для применения по назначению;

"квалификация функционирования" (operational qualification, OQ) - документально оформленное подтверждение того, что помещения, системы и оборудование (

установленные или модифицированные) функционируют в соответствии с предъявляемыми требованиями во всех предусмотренных режимах работы;

"квалификация эксплуатации" (performance qualification, PQ) - документально оформленное подтверждение того, что помещения, системы и оборудование при совместном использовании работают эффективно и с воспроизводимыми показателями в соответствии с утвержденными требованиями и характеристиками процесса;

"контроль изменений" (change control) - документально оформленный порядок, в соответствии с которым квалифицированные представители различных специальностей рассматривают предложенные или фактически внесенные изменения, которые могут повлиять на валидированное состояние помещений, оборудования, систем или процессов, целью которого является определение необходимости мероприятий, которые обеспечивают и документально удостоверяют поддержание системы в валидированном состоянии;

"моделирующий препарат" (simulated product) - материал, который по своим физическим и, по возможности, химическим характеристикам (например, вязкости, размерам частиц, pH и др.) близок продукту, в отношении которого проводится валидация. Во многих случаях этими характеристиками обладает серия препарата-плацебо (продукта, не содержащего активного ингредиента);

"наихудший случай" (worst case) - определенные стандартными операционными процедурами условия или комплекс условий, относящиеся к верхним и нижним предельным значениям рабочих параметров процесса и связанным с ними факторам, которые обусловливают наибольшую вероятность появления сбоя в процессе или дефекта продукта по сравнению с идеальными условиями. Такие условия не обязательно приводят к сбою в процессе или появлению дефекта продукта;

"перспективная валидация" (prospective validation) - валидация, выполняемая до начала серийного производства продукции, предназначенной для реализации;

"повторная валидация" (re-validation) - повторение валидации процесса для обеспечения гарантии того, что изменения в процессе (оборудовании), внесенные в соответствии с процедурой контроля изменений, не ухудшают характеристики процесса и качество продукции;

"ретроспективная валидация" (retrospective validation) - валидация серийного процесса производства реализуемого продукта, основанная на собранных данных о производстве и контроле серий продукции;

"система" (system) - комплекс оборудования, имеющего общее назначение;

"сопутствующая валидация" (concurrent validation) - валидация, выполняемая во время текущего (серийного) производства продукции, предназначенной для реализации

.

Требования подтверждению уполномоченным лицом соответствия серии продукции с целью ее выпуска

Область применения

1.1. Настоящим документом устанавливаются порядок подтверждения соответствия , выполняемого уполномоченным лицом, и требования к выпуску серий зарегистрированных или произведенных для экспорта лекарственных препаратов.

1.2. В настоящем документе также рассматриваются случаи, когда производство серии продукции или проведение анализов разделено на несколько этапов, выполняемых в разных местах или разными производителями, а также когда серию промежуточной или нерасфасованной продукции разделяют на 2 и более серий готовой продукции. Настоящий документ может быть также применен к лекарственным препаратам для клинических исследований, на которые распространяются другие положения актов.

1.3 Настоящий документ не описывает все возможные меры, принятие которых допустимо с точки зрения законодательства. В настоящем документе не рассматриваются также разрешения на выпуск серии, выдаваемые уполномоченном органом, которое может иметь специфику для некоторых препаратов крови и иммунобиологических лекарственных препаратов.

1.4. Основные требования к выпуску серии продукции приводятся регистрационном досье. Положения настоящего документа применяются в области, не противоречащей этим основным требованиям.

2. Принцип

2.1. Уполномоченное лицо подтверждает соответствие каждой серии готовой продукции установленным требования до ее выпуска на внутренний рынок или на экспорт.

2.2. Целями регулирования процедуры выпуска серии продукции являются:

гарантия того, что серия была произведена и проверена согласно требованиям лицензии на производство, регистрационного досье и Стандарта или аналогичных Стандарта надлежащего производства другой страны, признанных эквивалентными указанным Стандарта, а также любым другим соответствующим законодательным требованиям перед ее выпуском;

гарантия того, что при необходимости исследования дефекта или отзыва серии уполномоченное лицо, которое выдало разрешение на ее выпуск, и соответствующие записи могут быть легко идентифицированы.

3. Введение

3.1. Производство серии лекарственных препаратов, в том числе контроль качества, разделяется на стадии, которые выполняются на разных производственных площадках и разными производителями. Каждая стадия выполняется согласно соответствующему регистрационному досье, требованиям Стандарта, актов. Этим руководствуется уполномоченное лицо, осуществляющее процедуру подтверждения соответствия серии готовой продукции установленным требованиям перед ее выпуском.

3.2. В условиях промышленного производства, как правило, одно уполномоченное лицо не имеет возможности тщательно изучить каждую стадию производства. Уполномоченное лицо, которое подтверждает соответствие серии готовой продукции, по отдельным вопросам может опираться на заключения других уполномоченных лиц.

таких случаях уполномоченное лицо предварительно удостоверяется в обоснованности такого доверия исходя из личного опыта или на основании подтверждения другими уполномоченными лицами в рамках признаваемой им системы качества.

3.3. При выполнении отдельных стадий производства в третьей стране аналогичные требования к соответствию производства и проведению контроля качества предъявляются и к участнику производства в этой стране. В этом случае производство лекарственных препаратов также осуществляется в соответствии с требованиями регистрационного досье. Производитель имеет лицензию на осуществление своей деятельности в соответствии с законом своей страны и выполнять требования Стандарта надлежащего производства.

3.4. Некоторым используемым в настоящем документе терминам присвоены конкретные значения, приведенные в разделе "Термины и определения" данного документа.

4. Общие требования

4.1. Различные стадии (этапы) производства, ввоза, контроля и хранения одной и той же серии готовой продукции перед ее выпуском могут осуществляться на разных производственных площадках. Все эти производственные площадки имеют одну или раздельные лицензии на производство и осуществлять деятельность под контролем, по крайней мере, одного уполномоченного лица, подтверждающего соответствие этой серии установленным требованиям до ее выпуска. Однако надлежащее производство конкретной серии продукции, независимо от числа задействованных участков, находится под общим надзором уполномоченного лица, подтверждающего соответствие этой серии готовой продукции установленным требованиям перед выпуском.

4.2. Различные серии продукции производятся или импортируются и выпускаться в продажу в разных странах, имеющих соглашение о взаимном признании условий производства и реализации. При этом держатель регистрационного удостоверения, а также каждая производственная площадка, имеющая право на выпуск серии продукции

, имеет в своем распоряжении точное указание адреса площадки, на которой была выпущена конкретная серия продукции, и информацию об уполномоченном лице, ответственном за подтверждение соответствия ее качества установленным требованиям
.

4.3. Уполномоченное лицо, подтверждающее соответствие серии готовой продукции установленным требованиям перед выдачей разрешения на выпуск, может основывать свое решение на личном знании всех используемых в производстве помещений и процессов, опыте участвовавшего в производстве персонала и применяемой системы качества, в рамках которой осуществляется производство. Оно может также опираться на заключение со стороны одного или более уполномоченных лиц о соответствии промежуточных стадий производства принятой уполномоченным лицом системе качества.

Такое подтверждение, выдаваемое другими уполномоченными лицами, оформлено документально и ясно определяет предмет подтверждения соответствия. Проводимые для выполнения этой задачи систематические мероприятия указаны в письменном договоре.

4.4. Договор, указанный выше, требуется в тех случаях, когда уполномоченное лицо опирается на заключение другого уполномоченного лица. Этот договор в целом соответствует положениям главы 7 Стандарта. Уполномоченное лицо, подтверждающее соответствие серии готовой продукции установленным требованиям, гарантирует выполнение мероприятий, определенных в указанном договоре. Форма такого договора соответствует взаимоотношениям сторон. Например, оно представляет собой стандартную операционную процедуру в рамках предприятия или официальный договор между различными предприятиями, даже если они входят в одну и ту же группу компаний.

4.5. Указанный договор включает в себя обязательство со стороны поставщика нерасфасованного или промежуточного продукта ставит в известность получателя(ей) продукции обо всех отклонениях, результатах, выходящих за рамки спецификаций, несоответствиях требованиям настоящих Стандарта, расследованиях, претензиях или других событиях, которые принимает во внимание уполномоченное лицо, ответственное за подтверждение соответствия серии готовой продукции всем установленным требованиям.

4.6. Если для документального оформления подтверждения соответствия и выдачи разрешения на выпуск серии продукции используют компьютеризированную систему, обращают особое внимание на выполнение требований, приведенных в Приложении 11 настоящего Стандарта.

4.7. При наличии подтверждения соответствия серии готовой продукции, выданного Уполномоченным лицом, не требуется повторения этой процедуры в

странах, имеющих соглашение о взаимном признании результатов подобной процедуры.

4.8. Вне зависимости от конкретных мероприятий по подтверждению соответствия и выпуску серий существуют процедура быстрого выявления и отзыва всей продукции, которая представляет опасность для потребителей вследствие дефекта серии.

Проведение испытаний и выпуск серии продукции

5.1. Производство расположено на одной лицензированной производственной площадке.

Если все стадии производства и контроля осуществляются на одной производственной площадке, выполнение отдельных проверок может быть передано другим лицам. Уполномоченное лицо этой производственной площадки, подтверждающее соответствие серии готовой продукции, обычно несет персональную ответственность за это рамках установленной системы качества. Однако оно может принимать во внимание также подтверждение в отношении промежуточных стадий, выданное на участке другими уполномоченными лицами, которые несут ответственность за эти стадии.

5.2. Различные стадии производства выполняются в разных местах.

Если различные стадии производства серии продукции осуществляются на разных производственных площадках в пределах одной организации (независимо от того, распространяется ли на них одна и та же лицензия на производство или нет), то уполномоченное лицо отвечает за каждую стадию производства. Подтверждение соответствия серии готовой продукции установленным требованиям выполняются уполномоченным лицом производителя, которое либо несет персональную ответственность за все стадии производства, либо принимает во внимание заключения о предшествующих стадиях, сделанные уполномоченными лицами, ответственными за эти стадии.

5.3. Некоторые промежуточные стадии производства осуществляются по контракту другой организацией.

Одна или более промежуточных стадий производства и контроля качества могут выполняться в другой организации по контракту держателем лицензии на производство . Уполномоченное лицо заказчика может принимать во внимание заключение уполномоченного лица исполнителя о соответствующей стадии, но оно несет ответственность за гарантию того, что эта работа выполняется в соответствии с условиями письменного договора. Подтверждение соответствия серии готовой продукции установленным требованиям выполнено уполномоченным лицом производителя, ответственного за выпуск серии продукции.

5.4. Из серии нерасфасованной продукции на разных производственных площадках производятся несколько серий готовой продукции, которые выпускаются на рынок на основании одного регистрационного удостоверения.

5.4.1. Уполномоченное лицо держателя лицензии на производство лекарственных средств, выпускающее серию нерасфасованной продукции, может подтверждать соответствие всех серий готовой продукции перед их выпуском. В этом случае уполномоченное лицо либо берет на себя персональную ответственность за все стадии производства, либо принимает во внимание заключения о качестве серий продукции, полученные от Уполномоченных лиц с мест выпуска серий готовой продукции.

5.4.2. Допускается также подтверждение соответствия каждой серии готовой продукции до момента ее выпуска уполномоченным лицом производителя, который выполнил последнюю производственную операцию, предшествующую выпуску серии готовой продукции. В этом случае оно либо берет на себя персональную ответственность за все стадии производства, либо принимает во внимание заключение о качестве серии, полученное от уполномоченного лица с места выпуска серии нерасфасованной продукции.

5.4.3. Во всех случаях организации производства готовой продукции в разных местах на разных производственных площадках в рамках одного регистрационного удостоверения определено одно лицо (как правило, уполномоченное лицо производителя серии нерасфасованной продукции), которое несет полную ответственность за выпуск всех серий готовой продукции, полученных из одной серии нерасфасованной продукции. Это лицо знает о любых проблемах, связанных с качеством любой серии готовой продукции, и координирует осуществление всех необходимых мер, предпринимаемых в связи с наличием проблемы в отношении серии нерасфасованной продукции.

Хотя номера серий нерасфасованной и готовой продукции необязательно совпадают, необходимо документально оформить связь между номерами этих серий, чтобы обеспечить прослеживание при аудите.

5.5. Из серии нерасфасованной продукции в разных местах на разных производственных площадках производится несколько серий готовой продукции, которые выпускаются на основании разных регистрационных удостоверений. Это происходит, например, когда транснациональная компания владеет национальными регистрационными удостоверениями на лекарственный препарат или производитель воспроизведенных лекарственных препаратов приобретает нерасфасованный лекарственный препарат и выпускает готовый лекарственный препарат по своему собственному регистрационному удостоверению.

5.5.1. Уполномоченное лицо производителя готовой продукции, подтверждающее соответствие серии готовой продукции установленным требованиям, может либо взять на себя персональную ответственность за все стадии производства, либо основываться на заключении, полученном от уполномоченного лица производителя нерасфасованной продукции.

5.5.2. Любая проблема, связанная с качеством любой серии готовой продукции, источником которой могла явиться исходная серия нерасфасованной продукции, сообщена уполномоченному лицу, ответственному за подтверждение качества этой серии нерасфасованной продукции. После этого указанное уполномоченное лицо предпринимает все необходимые действия в отношении всех серий готовой продукции, произведенных из данной серии нерасфасованной продукции. Порядок действий в этом случае установлен в письменном соглашении.

5.6. Серию готовой продукции закупает и реализует держатель лицензии на производство лекарственных средств в соответствии с собственным регистрационным удостоверением. Это происходит, например, когда предприятие, поставляющее воспроизведенный лекарственный препарат, является держателем регистрационного удостоверения на лекарственный препарат, производимый другим предприятием. В этом случае первое предприятие закупает готовую продукцию, соответствие которой еще не было подтверждено производителем, и выпускает ее на основании собственной лицензии на производство и собственного регистрационного удостоверения.

В этой ситуации уполномоченное лицо предприятия, закупающего продукцию и не имеющего документальных результатов подтверждения ее соответствия, само подтвердить соответствие установленным требованиям этой серии готовой продукции перед ее выпуском. При этом уполномоченное лицо закупающего предприятия принимает на себя ответственность за все стадии производства или основывается на заключении о качестве серии продукции уполномоченного лица предприятия-поставщика.

5.7. Лаборатория контроля качества лекарственных препаратов и производитель лекарственных препаратов являются разными организациями.

Уполномоченное лицо, подтверждающее соответствие серии готовой продукции установленным требованиям, может принять на себя ответственность за лабораторные испытания, проведенные подобной лабораторией или учитывать подтверждение в отношении испытаний, выданное другим уполномоченным лицом. При отсутствии такого подтверждения уполномоченное лицо знает работу данной лаборатории и методики, применяемые в ней для подтверждения соответствия качества данной готовой продукции.

6. Обязанности уполномоченного лица

6.1. Перед осуществлением подтверждения соответствия серии готовой продукции до ее выпуска уполномоченное лицо гарантирует, как минимум, выполнении следующих требований:

a) серия готовой продукции и процесс ее производства соответствуют положениям регистрационного досье;

b) серия готовой продукции произведена в соответствии с требованиями Стандарта, а для серии продукции, импортируемой из третьих стран - в соответствии со

Стандартом надлежащего производства, по крайней мере, эквивалентными требованиям Стандарта;

c) основные процессы производства и методы контроля валидированы; учтены фактические условия производства в записях, относящиеся к серии (досье на серию) продукции;

d) любые отклонения или запланированные изменения в технологическом процессе или контроле качества были утверждены ответственными лицами в соответствии с определенной системой. О любых изменениях, требующих внесения изменения в регистрационное досье или лицензию на производство, осведомлен соответствующий уполномоченный орган и получено его разрешение на внесение такого изменения;

e) проведены все необходимые проверки и испытания (в том числе дополнительный отбор проб, инспектирование, проверки и испытания, проведенные ввиду отклонений в технологическом процессе или ввиду плановых изменений);

f) документация по производственному процессу и контролю качества составлена и утверждена уполномоченным персоналом;

g) все аудиты проведены в соответствии с требованиями системы обеспечения качества;

h) приняты во внимание все факторы, которые, по мнению уполномоченного лица, являются существенными для качества данной серии продукции.

Уполномоченное лицо может иметь дополнительные обязанности соответствии с законодательством или должностными инструкциями.

6.2. Уполномоченное лицо, подтверждающее соответствие промежуточной стадии производства согласно пункту 4.3 настоящего документа, имеет такие же вышеуказанные обязанности по отношению к этой стадии (если в договоре между уполномоченными лицами не указано другое).

6.3. Уполномоченное лицо поддерживает свою квалификацию на современном уровне в свете достижений научно-технического прогресса и учитывать изменения в системе управления качеством, имеющие отношение к продукции, соответствие которой установленным требованиям подтверждает уполномоченное лицо.

6.4. При привлечении уполномоченного лица к подтверждению соответствия серии продукции, которую он знает недостаточно (например, при освоении нового вида продукции или при переходе на другое предприятие), Уполномоченное лицо получает соответствующие знания и опыт, необходимые для выполнения этих обязанностей.

В соответствии с национальными требованиями на уполномоченное лицо может быть возложена обязанность уведомлять уполномоченные органы о таком изменении; это может потребовать повторной аттестации.

7. Термины и определения

Определенные слова и словосочетания в настоящем документе используются в определенных значениях, указанных ниже. Также следует обращаться к общему разделу "Термины и определения" Стандарта.

"импортер" (importer) - держатель лицензии на импорт лекарственных препаратов из третьих стран, если таковая предусмотрена законодательством;

"оценка соответствия серии готовой продукции" (certification of the finished product batch) - документальное оформление соответствия серии готовой продукции установленным требованиям до выпуска серии;

"подтверждение" (confirmation) - подписанное свидетельство того, что процесс или испытания выполнены в соответствии с требованиями настоящего Стандарта и требованиями, установленными при государственной регистрации, согласованное в письменной форме с уполномоченным лицом, отвечающим за оценку соответствия серии готовой продукции до ее выпуска;

"серия готовой продукции" (finished product batch) - в контексте настоящего документа означает серию продукции в окончательной упаковке, готовую к выпуску;

"серия нерасфасованной продукции" (bulk production batch) - серия продукции с размером, установленным при регистрации лекарственного препарата, либо готовая к фасовке в окончательную упаковку, либо находящаяся в индивидуальных упаковках и готовая для комплектования окончательных упаковок. Серия нерасфасованной продукции может содержать, например, жидкий нерасфасованный продукт, твердые лекарственные формы (таблетки или капсулы) или наполненные ампулы;

"соглашение о взаимном признании" (Mutual Recognition Agreement, MRA) - соглашение о взаимном признании инспекций со страной, в которой производятся (из которой поставляются) ввозимые лекарственные средств;

"уполномоченное лицо" (Qualified Person) - лицо, назначенное производителем лекарственных средств, которое осуществляет подтверждение соответствия лекарственных средств требованиям, установленным при их государственной регистрации, и гарантирует, что лекарственные средства произведены в соответствии с требованиями Стандарта надлежащей практики. Обязанности уполномоченного лица детально описаны в главе 2 части I Стандарта надлежащей практики.

Приложение № 17
Стандарта надлежащей
производственной практики

Требования к выпуску по параметрам

1. Принцип

1.1. Термин "выпуск по параметрам", используемый в настоящем документе, основан на определении, предложенном Европейской организацией по качеству, и подразумевает систему выпуска продукции, дающую гарантию, что продукция

обладает требуемым качеством, на основании информации, полученной во время производственного процесса, а также на основании соответствия определенным требованиям Стандарта надлежащей производственной практики, относящимся к выпуску по параметрам.

1.2. Выпуск по параметрам удовлетворяет основным требованиям Стандарта, включая соответствующие приложения к ним и изложенные ниже требования.

2. Выпуск по параметрам

2.1. Проведение всеобъемлющего комплекса проверок и контроля параметров в процессе производства может обеспечить более высокую гарантию соответствия готовой продукции спецификации, чем испытания готовой продукции.

2.2. Выпуск по параметрам может быть разрешен в отношении некоторых специальных параметров вместо обычного испытания готовой продукции. Разрешать выпуск по параметрам, отказывать в нем или аннулировать разрешение на выпуск по параметрам лица, отвечающие за оценку продукции, совместно с фармацевтическим инспекторатом, ответственным за контроль соблюдения Стандарта.

3. Выпуск по параметрам для стерильной продукции

3.1. Настоящий раздел устанавливает требования к выпуску по параметрам готовой продукции без проведения испытания на стерильность. Непроведение испытания на стерильность является правомерным только при наличии успешного подтверждения того, что заранее установленные условия при валидации процесса стерилизации были достигнуты.

3.2. Испытание на стерильность предоставляет возможность обнаружить только значительные нарушения в системе обеспечения стерильности, что обусловлено статистическими ограничениями метода.

3.3. Выпуск по параметрам допускается только в том случае, если данные, доказывающие правильность процесса стерилизации серии, сами по себе дают достаточную гарантию того, что запланированный и валидированный процесс стерилизации обеспечивает стерильность продукции.

3.4. В настоящее время выпуск по параметрам допускается только для лекарственных препаратов, подлежащих финишной стерилизации в первичной упаковке.

3.5. Для выпуска по параметрам применяются методы стерилизации, предусматривающие в соответствии с фармакопейными требованиями использование пара, сухожарового способа и ионизирующего излучения.

3.6. Выпуск по параметрам не применяется при производстве совершенно новых лекарственных препаратов, так как удовлетворительные результаты испытаний на стерильность в течение определенного периода времени являются частью критериев приемлемости. В отдельных случаях данные испытания на стерильность, уже имеющиеся для других препаратов, можно считать достаточными для нового препарата

, в который внесено только незначительное изменение с точки зрения обеспечения стерильности.

3.7. Следует выполнить анализ рисков системы обеспечения стерильности, направленный на оценку случаев выпуска нестерильной продукции.

3.8. Предыдущий опыт работы производителя лекарственных препаратов свидетельствует о соответствии его производства требованиям Стандарта.

3.9. При оценке соответствия производства требованиям Стандарта учитывает выявленные случаи нарушения стерильности продукции, а также результаты испытаний на стерильность данного лекарственного препарата с точки зрения лекарственных препаратов, стерилизуемых таким же или аналогичным способом.

3.10. На участке производства и стерилизации, как правило, в наличии квалифицированный инженер, имеющий опыт работы по обеспечению стерильности, и квалифицированный микробиолог.

3.11. Разработка и первоначальная валидация гарантирует, что при соблюдении всех соответствующих условий будет выпускаться продукт одинакового качества.

3.12. Система контроля изменений предусматривает их рассмотрение персоналом, обеспечивающим стерильность.

3.13. Организовать систему контроля микробной контаминации лекарственного препарата перед стерилизацией.

3.14. Исключена возможность перепутывания продукции, прошедшей и не прошедшей стерилизацию, что обеспечивается путем физического разделения продукции или использованием электронных систем, прошедших валидацию.

3.15. Записи по стерилизации следует проверять на соответствие требованиям спецификации с использованием не менее 2 независимых систем контроля. Такой контроль может проводиться 2 сотрудниками или сотрудником и компьютерной системой, прошедшей валидацию.

3.16. Перед выпуском каждой серии продукции следует дополнительно подтвердить следующее:

все плановые работы по техническому обслуживанию и текущие проверки используемого стерилизатора выполнены;

все ремонтные работы и модификации согласованы с инженером и микробиологом, которые несут ответственность за процесс стерилизации;

используемые приборы прошли калибровку (поверку); стерилизатор на настоящий момент валидирован для стерилизации загрузки данного типа.

3.17. Если выдано разрешение на выпуск серии продукции по параметрам, то решения о выпуске или отклонении серии продукции основаны на требованиях утвержденных спецификаций в части выпуска по параметрам. При невыполнении этих требований выпуск продукции по параметрам не допускается даже при условии успешного проведения испытания на стерильность.

Термины и определения

Для целей настоящих Требований используются основные понятия, которые означают следующее:

"выпуск по параметрам" (parametric release) - система выпуска продукции, дающая гарантию, что продукция обладает требуемым качеством, на основании информации, полученной во время производственного процесса, а также на основании соответствия определенным требованиям настоящих Стандарта, относящимся к выпуску по параметрам;

"система обеспечения стерильности" (sterility assurance system) - комплекс мер по обеспечению стерильности продукции. Для лекарственных препаратов, подлежащих финишной стерилизации, этот комплекс мер включает в себя следующее:

a) разработка лекарственного препарата;

b) знание и по возможности контроль микробиологических характеристик исходного сырья и технологических вспомогательных средств (например, газов и смазочных материалов),

c) проведение контроля контаминации в ходе технологического процесса для предотвращения попадания микроорганизмов в продукцию и их размножения. Это обычно достигается путем очистки и санитарной обработки поверхностей, контактирующих с продукцией, предупреждения контаминации из воздуха посредством проведения работ чистых помещениях, проведением технологического процесса с ограничениями во времени и в соответствующих случаях использованием стадий фильтрации;

d) предотвращение перепутывания производственных потоков стерилизованной и нестерилизованной продукции;

e) постоянное достижение качества продукции;

f) процесс стерилизации;

g) система качества в целом, в том числе система обеспечения стерильности (контроль изменений, обучение персонала, наличие письменных инструкций, контроль при выпуске продукции, плановое профилактическое техническое обслуживание, анализ сбоев в работе, предотвращение ошибок по вине персонала, валидация, калибровка (поверка) и др.).

Приложение № 19
Стандарта надлежащей
производственной практики

Требования контрольным и архивным образцам

Область применения

1.1. Настоящий документ 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 Стандарта надлежащей производственной практики.

1.3. Настоящий документ также содержит указания в отношении отбора архивных образцов для параллельно импортируемых (поставляемых) лекарственных препаратов.

2. Принцип

2.1. Образцы хранят с целью обеспечения наличия образца для аналитических исследований и обеспечения наличия образца полностью готовой продукции. С учетом цели хранения образцы, могут быть поделены на 2 категории:

контрольный образец (reference sample) - образец, отобранный из серии исходного сырья, упаковочного материала или готовой продукции, который хранится для проведения анализа в течение срока годности серии в случае возникновения такой необходимости. Следует сохранять образцы, отобранные на критических промежуточных стадиях (например, после которых предусматриваются проведение аналитических исследований и выдача разрешений на выпуск), и промежуточных продуктов, которые поставляются за пределы зоны контроля производителя, если стабильность образцов это допускает.

архивный образец (retention sample) - образец в окончательной упаковке, отобранный из серии готовой продукции. Его хранят в целях подтверждения идентичности. Например, в течение срока хранения серии может потребоваться осмотр образца или упаковки, маркировки, инструкции по применению, получение информации о номере серии и сроке годности. Могут быть исключительные обстоятельства, когда это требование может быть соблюдено без хранения дубликатов образцов, например, если небольшие серии упаковывают для разных рынков или при производстве очень дорогих лекарственных препаратов.

Во многих случаях контрольные и архивные образцы готовой продукции идентичны и являются единицами продукции в окончательной упаковке. В таких случаях контрольные и архивные образцы могут рассматриваться как взаимозаменяемые.

2.2. У производителя, импортера или на предприятии, где выдается разрешение на выпуск серии (как указано в пунктах 7 и 8 настоящего документа) хранятся контрольные и (или) архивные образцы каждой серии готовой продукции, а у производителя - контрольные образцы каждой серии исходных материалов (кроме исключений, в соответствии с пунктом 3.2 настоящего документа) и (или) промежуточной продукции. На каждом предприятии, осуществляющем упаковку, следует хранить контрольные образцы каждой серии первичных упаковочных

материалов и печатных материалов. Допускается включать печатные материалы в состав контрольных и (или) архивных образцов готовой продукции.

2.3. Контрольные и (или) архивные образцы выступают в качестве свидетельства о серии готовой продукции или исходных материалов и могут быть оценены в том числе в случаях, предъявления претензий в отношении качества лекарственного препарата, запросов о соответствии регистрационному досье, запросов о маркировке (упаковке) или отчета о мониторинге безопасности лекарственного препарата.

2.4. Ведутся записи для обеспечения прослеживаемой образцов; записи доступны уполномоченным органам.

3. Длительность хранения

3.1. Контрольные и архивные образцы каждой серии готовой продукции следует хранить в течение срока годности серии и 1 года после истечения срока годности. Контрольный образец упакован в его первичную упаковку или в упаковку, состоящую из того же материала, что и первичная упаковка, в которой выпускается лекарственный препарат.

3.2. Образцы исходного сырья (кроме растворителей, газов или воды, предназначенных для технологических целей) хранятся в течение не менее 2 лет после выпуска лекарственного препарата, если более длительный период не предусмотрен соответствующими нормативными правовыми актами. Указанный период сокращается, если в спецификации указан более короткий период стабильности сырья. Упаковочные материалы хранятся в течение срока годности соответствующего готового продукта.

4. Количество контрольных и архивных образцов

4.1. Количество контрольных образцов достаточные для проведения не менее чем 2-кратного полного аналитического контроля серии продукции в соответствии с требованиями регистрационного досье, оцененного и утвержденного уполномоченным органом (организацией). В случае необходимости для каждого вида аналитического контроля использовать невскрытые упаковки. Любые исключения из этого требования обоснованы и согласованы с соответствующим уполномоченным органом (организацией).

4.2. Необходимо соблюдать требования в отношении количества контрольных образцов и, при необходимости, архивных образцов.

4.3. Контрольные образцы представительные для серии исходного сырья, промежуточной или готовой продукции, из которой они отобраны. Для контроля наиболее критических этапов процесса (например, начала или конца процесса) могут отбираться дополнительные образцы. Если процесс упаковки серии ведется в ходе двух и более отдельных операций по упаковке, то после каждой из этих операций следует отбирать не менее одного архивного образца. Любые исключения из этого требования обоснованы и согласованы с соответствующим уполномоченным органом.

4.4. Необходимо обеспечить, в течение 1 года после истечения срока годности последней произведенной серии были легко доступны необходимые аналитические материалы и оборудование с целью проведения всех указанных в спецификации испытаний.

5. Условия хранения

5.1. Хранить контрольные образцы готовой продукции и активных фармацевтических субстанций следует в соответствии с требованиями законодательства.

5.2. Условия хранения соответствуют требованиям, установленным при регистрации лекарственного средства (например, хранение при пониженной температуре (при необходимости).

6. Письменные соглашения

6.1. Если держатель регистрационного удостоверения не является одновременно юридическим лицом, ответственным за выпуск серии продукции, обязанность по отбору и хранению контрольных (архивных) образцов определена в письменном соглашении между 2 сторонами в соответствии с главой 7 части I Стандарта надлежащей производственной практики. Указанное положение применяется также в случаях, если какая-либо деятельность по производству или выпуску серии продукции проводится не на том предприятии, которое несет ответственность за серию продукции . Порядок отбора и хранения контрольных и архивных образцов для каждого предприятия, вовлеченного в производство, определен в письменном соглашении между ними.

6.2. Уполномоченное лицо, которое выдает разрешение на выпуск серии лекарственного препарата, гарантирует, что все контрольные и архивные образцы будут доступны в течение приемлемого времени. Все требования в отношении такого доступа устанавливаются в письменном соглашении (при необходимости).

6.3. Если в производстве готовой продукции принимает участие более 1 производственной площадки, наличие письменных соглашений является основным требованием к отбору и месту хранения контрольных и архивных образцов.

7. Контрольные образцы. Общие положения

7.1. Контрольные образцы предназначены для проведения анализа легко доступны для лаборатории, имеющей валидированные методики его проведения. Образцы исходного сырья, используемого в производстве лекарственных препаратов, и образцы готовой продукции хранятся на предприятии - производителе готовых лекарственных препаратов.

7.2. В отношении готовой продукции, произведенной в странах:

7.2.1. Если страна имеет соглашение о взаимном признании с государствами, контрольные образцы могут отбираться и храниться на предприятии-производителе.

Это оформлено письменным соглашением (как указано выше в разделе 6 настоящего документа) между импортером и производителем.

7.2.2. Если страна не имеет соглашения о взаимном признании с государствами, то контрольные образцы готовой продукции отбирать и хранить на уполномоченном предприятии, расположенном в государстве. Отбор образцов выполняется в соответствии с письменным соглашением между всеми заинтересованными сторонами. Рекомендуется хранить образцы там, где проводился контроль продукции при ее ввозе.

7.2.3. Контрольные образцы исходного сырья и упаковочных материалов хранятся там, где они использовались для производства готовых лекарственных препаратов.

8. Архивные образцы. Общие положения

8.1. Архивные образцы представляют серию готовых лекарственных препаратов в том виде, в котором она реализуется и может понадобиться для контроля с целью подтверждения соответствия требованиям, установленным при государственной регистрации, или требованиям законодательства (за исключением технических характеристик продукции). В связи с этим архивные образцы хранятся на территории государства. Рекомендуется хранить их в месте нахождения уполномоченного лица, выдавшего разрешение на выпуск продукции.

8.2. С учетом пункта 8.1 настоящего документа, при наличии действующего соглашения о взаимном признании и в случае, если контрольные образцы хранятся у производителя, (см. пункт 7.2.2 настоящего документа).

8.3. Архивные образцы находятся на предприятии, имеющем лицензию на производство лекарственных средств, и доступны для представителей уполномоченных органов.

9. Контрольные и архивные образцы продукции, параллельно импортируемой (параллельно поставляемой) дистрибьютором

9.1. Если вторичная упаковка лекарственного препарата не вскрывается, хранится только используемый упаковочный материал, поскольку риск перепутывания продукции незначителен или отсутствует.

9.2. Если вторичная упаковка вскрывается (например, для замены картонной пачки или инструкции по применению), следует отбирать 1 архивный образец для каждой операции процесса упаковки, так как существует риск перепутывания продукции в процессе упаковки. Следует предусмотреть порядок, позволяющий быстро определить виновного в перепутывании (производитель или дистрибьютор), так как от этого зависит объем отзываемой продукции.

10. Контрольные и архивные образцы в случае ликвидации предприятия-производителя

10.1. В случае ликвидации предприятия-производителя и отзыва (аннулирования, истечения срока действия) лицензии на производство в продаже может остаться большое количество серий произведенных этим производителем лекарственных

препаратов с неистекшим сроком годности. Для остающихся на рынке серий производитель составляет детальные соглашения по передаче контрольных и архивных образцов (а также соответствующей документации, касающейся настоящего Стандарта) на уполномоченный участок по хранению. Производитель согласовывает с уполномоченным органом достаточность принятых мер по хранению и возможность передачи образцов для проведения оценки и анализа (при необходимости).

10.2. Если производитель не может предпринять указанные меры, то выполнение необходимых действий может быть передано другому производителю. Держатель регистрационного удостоверения несет ответственность за указанную передачу функций и представление необходимой информации уполномоченному органу (организации). Кроме того, держатель регистрационного удостоверения согласовывает с уполномоченным органом, на территории которого хранится серия с не истекшим сроком годности, достаточность мер по хранению контрольных и архивных образцов.

10.3. Эти требования распространяются также на случай ликвидации производства. В этом случае импортер несет особую ответственность за обеспечение того, что указанные соглашения имеют место и что проведено согласование с соответствующим(и) уполномоченным(и) органом(ами) (организациями).

11. Определения

Понятия, используемые в настоящем документе, означают следующее:

"баланс" (reconciliation) - соотношение между количеством продукции или материалов, произведенных или использованных теоретически и фактически, принимая во внимание обычную вариабельность;

"баллон" (cylinder) - контейнер, предназначенный для хранения газа под высоким давлением;

"банк клеток" (cell bank) - система, посредством которой производят последовательные серии продукции с использованием клеточных культур, принадлежащих одному и тому же главному банку клеток. Для приготовления рабочего банка клеток используется некоторое число контейнеров из главного банка клеток. Систему банка клеток валидируют в отношении количества пересевов или количества удвоений популяции, до достижения которых они могут использоваться в текущем производстве;

"главный банк клеток" (master cell bank) - полностью охарактеризованная культура клеток, распределенная в контейнеры за одну операцию, обрабатываемая вместе таким образом, чтобы обеспечить ее однородность, и сохраняемая таким способом, чтобы обеспечить стабильность. Обычно главный банк клеток хранят при температуре минус 70 0С или ниже;

"рабочий банк клеток" (working cell bank) - культура клеток, отобранная из главного банка клеток и предназначенная для подготовки клеточных культур, используемых в

технологическом процессе. Обычно рабочий банк клеток хранится при температуре минус 70 0С или ниже;

"биологические агенты" (biological agents) - микроорганизмы (включая микроорганизмы, полученные методами генной инженерии), клеточные культуры и эндопаразиты, патогенные и непатогенные;

"биореактор" (biogenerator) - закрытая система, такая как ферментатор, в которую вводят биологические агенты наряду с другим сырьем таким образом, что это приводит к их размножению или к продуцированию ими других веществ путем взаимодействия с другим сырьем. Биореакторы обычно снабжены регулирующими и контролирующими приборами, а также приспособлениями для соединения, добавления и удаления веществ;

"валидация" (validation) - действия, которые в соответствии с настоящим Стандартом доказывают, что определенная методика, процесс, оборудование, сырье, деятельность или система действительно приводят к ожидаемым результатам (см. также термин "квалификация");

"возврат" (return) - отправка назад производителю или дистрибьютору лекарственного препарата независимо от наличия дефекта;

"воздушный шлюз" (air-lock) - ограниченное пространство с двумя или несколькими дверями, расположенное между двумя или несколькими помещениями, например, разных классов чистоты, служащее для контроля потока воздуха между этими помещениями, когда в них необходимо войти. Воздушные шлюзы предназначаются и используются как для перехода персонала, так и для перемещения материалов;

"вспомогательное вещество" - вещество, за исключением активных фармацевтических субстанций, входящее в состав лекарственного препарата для придания ему необходимых свойств;

"готовая продукция" (готовый продукт) (finished product) - лекарственный препарат, который прошел все стадии технологического процесса, включая укладку в окончательную упаковку;

"запись" (record) используется в том же значении, что и в части I настоящего Стандарта;

"изолированная зона" (contained area) - зона, построенная и эксплуатируемая таким образом (и оборудованная соответствующими системами обработки и фильтрации воздуха), чтобы предотвратить контаминацию производственной среды биологическими агентами изнутри зоны;

"изоляция" (containment) - действия по ограничению распространения биологических агентов или других контаминантов за пределы определенного пространства;

"первичная изоляция" (primary containment) - система изоляции, которая предотвращает проникновение биологического агента в близлежащую производственную зону. Это достигается использованием закрытых контейнеров или боксов для безопасного ведения биологических работ наряду с процедурами безопасного ведения процесса;

"вторичная изоляция" (secondary containment) - система изоляции, предотвращающая проникновение биологического агента во внешнюю окружающую среду или в другие рабочие зоны. Это достигается использованием помещений со специальными системами подготовки воздуха, наличием воздушных шлюзов и (или) стерилизаторов для передачи материалов наружу наряду с процедурами безопасного ведения процесса. Во многих случаях используется для повышения эффективности первичной изоляции;

"инфицированный" (infected) - зараженный посторонними биологическими агентами и, следовательно, способный к распространению инфекции;

"исходные материалы" (starting material) - любое вещество, используемое при производстве лекарственного препарата, за исключением упаковочных материалов;

"калибровка" (calibration) - совокупность операций, проводимых при заданных условиях, посредством которых устанавливается соотношение между значениями величин, полученными с помощью средства измерений (или измерительной системой), или значениями величин, представленными материальной мерой, и соответствующими известными значениями опорного эталона (стандартного образца);

"карантин" (quarantine) - статус исходного сырья, упаковочных материалов, промежуточной, нерасфасованной или готовой продукции, изолированных физически или другими эффективными способами, до вынесения решения об их выпуске или отклонении;

"квалификация" (qualification) - действия, удостоверяющие, что конкретное оборудование работает правильно и действительно ведет к ожидаемым результатам. Понятие "валидация" является более широким и иногда включает в себя понятие " квалификация";

"клеточная культура" (cell culture) - клеточная масса, полученная результате выращивания in vitro клеток, изолированных от многоклеточных организмов;

"коллектор" (manifold) - устройство или оборудование, позволяющее одновременно наполнять газом несколько баллонов (контейнеров) из одного источника;

"компьютеризированная система" (computerized system) - система, включающая ввод данных, их электронную обработку и выдачу информации, используемая либо для документального оформления, либо для автоматического управления;

"контролируемая зона" (controlled area) - зона, построенная и эксплуатируемая таким образом, чтобы контролировать возможную контаминацию и случайное распространение живых организмов (может использоваться система

воздухоподготовки, приблизительно соответствующая классу D). Степень осуществляемого контроля зависет от природы организма, используемого в процессе. Как минимум, контролируемая зона эксплуатируется при отрицательном давлении по отношению к смежным помещениям и позволять эффективно устранять незначительные количества находящихся в воздухе источников контаминации;

"контроль в процессе производства" (in-process control) - проверки, осуществляемые во время технологического процесса в целях его контроля и при необходимости регулирования для обеспечения соответствия продукции спецификациям. Контроль производственной среды или оборудования также может рассматриваться как часть контроля в процессе производства;

"контроль качества" (quality control) используется в том же значении, что и в пункте 1.4 главы 1 части I настоящего Стандарта;

"криогенный сосуд" (cryogenic vessel) - контейнер, предназначенный для хранения сжиженного газа при сверхнизких температурах;

"лекарственное растительное сырье" (medicinal plant) - свежие или высушенные растения, водоросли, грибы или лишайники либо их части, цельные или измельченные, используемые для производства лекарственных средств;

"лекарственное средство" (medicinal product) - средство, представляющее собой или содержащее вещество или комбинацию веществ, вступающее в контакт с организмом человека, предназначенное для лечения, профилактики заболеваний человека или восстановления, коррекции или изменения его физиологических функций посредством фармакологического, иммунологического либо метаболического воздействия или для диагностики заболеваний и состояний человека;

"лекарственный растительный препарат" (herbal medicinal product) - лекарственный препарат, содержащий в качестве активных компонентов исключительно лекарственное растительное сырье и (или) препараты на его основе;

"мониторинг производственной среды" - наблюдение за состоянием объектов производственной среды (помещения, оборудование, воздух рабочей зоны, технологические среды, персонал) для определения и (или) предсказания момента перехода в предельное состояние на основе сравнения измеренных параметров с заданными значениями;

"нерасфасованная продукция" (bulk product) - любая продукция, прошедшая все стадии технологического процесса за исключением окончательной упаковки;

"номер серии", "номер партии" (batch number or lot number) - отличительная комбинация цифр, букв и (или) символов, которая идентифицирует серию (партию) и на основании которых можно проследить историю ее производства и реализации;

"перекрестная контаминация" (cross contamination) - загрязнение исходного сырья или продукции другим исходным сырьем или другой продукцией;

"переработка" (reprocessing) - переработка всей или части серии продукции неприемлемого качества на определенной стадии технологического процесса так, чтобы ее качество могло стать приемлемым, посредством одной или нескольких дополнительных операций;

"повторное использование" (recovery) - введение произведенной ранее серии продукции требуемого качества (или ее части) в другую серию продукции на определенной стадии производства;

"посевная культура" (seed lot) - система посевной культуры (seed lot system): Система, в соответствии с которой последовательные серии продукции производят из одной и той же главной посевной культуры при определенном количестве пересевов (пассажей). Для обычного производства рабочую посевную культуру готовят из главной посевной культуры. Исходя из требований безопасности и эффективности, при производстве готовой продукции, которую получают из рабочей посевной культуры, не используется большее количество пассажей из главной посевной культуры, чем для вакцины, прошедшей клинические исследования. Происхождение и количество пассажей главной посевной культуры и рабочей посевной культуры оформлены документально;

"главная посевная культура" (master seed lot) - культура микроорганизмов, распределенная из одного объема посевной культуры в емкости в процессе одной операции таким образом, чтобы обеспечить однородность, предотвратить контаминацию и гарантировать стабильность. Главную посевную культуру в жидком виде обычно хранят при температуре минус 70°С или ниже, в лиофилизированном виде - при известной температуре, обеспечивающей стабильность;

"рабочая посевная культура" (working seed lot) - культура микроорганизмов, полученная из главной посевной культуры и предназначенная для использования в производстве. Рабочую посевную культуру распределяют в емкости и хранят, как описано выше для главных посевных культур;

"производитель" (manufacturer) - организация, осуществляющая деятельность по производству лекарственных средств;

"производство" (manufacture) - все операции по закупке исходного сырья, материалов и продукции, технологическому процессу, контролю качества, выдаче разрешения на выпуск, хранению, реализации лекарственных средств и по соответствующему контролю;

"производственная площадка" - территориально обособленный комплекс производителя лекарственных средств, предназначенный для выполнения всего процесса производства лекарственных средств или его определенной стадии;

"промежуточная продукция" (intermediate product) - частично обработанное исходное сырье, которое проходит последующие стадии производства прежде, чем оно станет нерасфасованной продукцией;

"процедура" (procedures) - описание обязательных для выполнения операций и мер предосторожности, а также всех необходимых мероприятий, осуществление которых прямо или косвенно связано с производством лекарственного средства;

"радиофармацевтическое лекарственное средство" (radio pharmaceutical) - любое лекарственное средство, которое в готовом для применения виде содержит один или несколько радионуклидов (радиоактивных изотопов), введенных в него в медицинских целях;

"серия", "партия" (batch, lot) - определенное количество исходного сырья, упаковочных материалов или продукции, подвергаемое обработке в одном или в ряде последовательных технологических процессов таким образом, чтобы рассчитывать на однородность продукции. Для завершения некоторых этапов производства иногда необходимо разделить серию на определенное количество подсерий, которые позже объединяют для получения окончательной однородной серии. При непрерывном производстве понятие серии относиться к определенной части продукции, характеризуемой однородностью.

Применимо также следующее определение серии в отношении контроля готовой продукции: "При контроле готовой продукции считается, что к серии лекарственного препарата относятся все единицы данной лекарственной формы, которые произведены из одного исходного количества материала и прошли одну и ту же серию производственных операций или операцию по стерилизации, или при непрерывном технологическом процессе все единицы, произведенные в данный период времени";

"сжиженные газы" (liquefiable gases) - газы, которые при стандартных температуре и давлении наполнения находятся в баллоне в сжиженном виде;

"система" (system) - регулируемая модель взаимосвязанных действий и технических средств, объединенных для создания организованного целого;

"спецификация" (specification) используется в том же значении, что и в части I Стандарта надлежащей производственной практики;

"стерильность" (sterility) - отсутствие живых организмов. Требования к проведению контроля стерильности приведены в соответствующей фармакопее;

"тара" (container) - изделие - элемент упаковки, предназначенное для размещения продукции;

"технологический процесс" (production) - все операции, связанные

с производством лекарственного средства, начинающиеся с приемки исходного сырья, продолжающиеся обработкой и упаковкой и завершающиеся получением готовой продукции;

"упаковка" (packaging) - все операции, включая фасовку и маркировку, которые необходимо пройти нерасфасованной продукции, чтобы стать готовой продукцией.

Наполнение стерильной продукции, как правило, не следует рассматривать как часть процесса упаковки, поскольку в первичные упаковки продукция дозируется, но окончательно не упаковывается;

"упаковочный материал" (packaging material) - любой материал, используемый при упаковке лекарственного средства, кроме любой транспортной тары для транспортирования или отгрузки. Упаковочные материалы относятся к первичным или вторичным в зависимости от того, предназначены они для непосредственного контакта с лекарственным средством или нет;

"чистая зона" (clean area) - зона, в которой контролируется производственная среда на наличие контаминирующих частиц и микроорганизмов, построенная и эксплуатируемая таким образом, чтобы уменьшить проникновение, образование и сохранение контаминантов внутри зоны. Различные уровни контроля производственной среды установлены в соответствии с приложением № 1 Стандарта надлежащей производственной практики;

"чистая (изолированная) зона" (clean contained area) - зона, построенная и эксплуатируемая таким образом, что она одновременно является чистой и изолированной зоной;

"экзотический организм" (exotic organism) - биологический агент, вызывающий заболевание, отсутствующее в данной стране или географической зоне, либо являющийся объектом профилактических мер или программы по его устранению в данном государстве или в этой географической зоне.

Приложение 4 к приказу
Исполняющего обязанности
Министра здравоохранения
Республики Казахстан
от 4 февраля 2021 года
№ ҚР ДСМ-15

Стандарт надлежащей дистрибьюторской практики (GDP)

Глава 1. Общие положения

1. Настоящий Стандарт надлежащей дистрибьюторской практики (GDP) (далее - Стандарт) является частью системы обеспечения качества и устанавливает правила в отношении дистрибьюции лекарственных средств.

2. Требования настоящего Стандарта применяются в отношении всех лиц, участвующих в дистрибьюции лекарственных средств в соответствии с выполняемыми ими функциями, включая дистрибьюторов и производителей лекарственных средств, осуществляющих дистрибьюцию, независимо от ведомственной принадлежности и формы собственности.

Целью надлежащей дистрибьюторской практики является соблюдение надлежащих условий хранения, транспортировки и распространения, необходимых для обеспечения

качества, безопасности и эффективности лекарственных средств по всей цепи поставки, а также предотвращения риска проникновения фальсифицированных лекарственных средств в цепь поставки.

3. Соблюдение требований настоящего Стандарта обеспечит контроль цепи поставки и позволит сохранить качество и целостность лекарственных средств.

Глава 2. Определения

4. Для целей настоящего Стандарта используются понятия, которые означают следующее:

1) валидация - документально оформленные действия, доказывающие, что процедура, процесс, оборудование, материал, операция или система соответствуют заданным требованиям и их использование будет постоянно приводить к результатам, соответствующим заранее установленным критериям приемлемости;

2) возврат - отправка лекарственных средств в адрес производителя или дистрибьютора независимо от того, имеет ли эта продукция дефект качества;

3) дистрибьюция - деятельность, связанная с закупкой (закупом, приобретением), хранением, ввозом (импортом), вывозом (экспортом), реализацией (за исключением реализации населению) без ограничения объемов, транспортировкой и уничтожением лекарственных средств;

4) дистрибьютор - организация оптовой реализации, имеющая соответствующую лицензию, выданную уполномоченным органом на осуществление дистрибьюции, в том числе на хранение и транспортировку лекарственных средств, и осуществляющая деятельность по их дистрибьюции;

5) зона - помещение или часть помещений, специально предназначенных для выполнения различных функций;

6) качество лекарственного средства - совокупность свойств и характеристик фармацевтической субстанции (активной фармацевтической субстанции) и лекарственного препарата, обеспечивающая их соответствие целевому назначению;

7) квалификация - документально оформленные действия, удостоверяющие и подтверждающие, что оборудование или вспомогательные системы смонтированы должным образом, правильно функционируют и действительно приводят к ожидаемым результатам;

8) надлежащая дистрибьюторская практика (GDP) - часть системы обеспечения качества, гарантирующая качество лекарственных средств на протяжении всех этапов цепи поставки, включая хранение и транспортировку от производителя до субъектов, осуществляющих оптовую реализацию, розничную реализацию и организаций, осуществляющих медицинскую деятельность;

9) обеспечение качества лекарственных средств - совокупность всех организационных мероприятий, проведенных в целях удовлетворения требованиям качества лекарственных средств в соответствии с их назначением;

10) обзор риска - обзор или мониторинг результатов процесса управления риском с учетом (при необходимости) новых знаний и опыта относительно риска;

11) отзыв - действие, направленное на изъятие из цепи поставки лекарственных средств в случае выявления их ненадлежащего качества или выявления серьезных нежелательных реакций и которое инициируется производителем, импортером, дистрибьютором, поставщиком или уполномоченным органом;

12) оценка риска - сравнение предполагаемого риска с данными критериями риска с использованием количественной и качественной определенности значимости риска;

13) перепутывание - смешение нескольких видов, разных серий и (или) партий лекарственных средств или подмена одного вида продукции другими при хранении, транспортировании и реализации;

14) руководство по качеству - документ, описывающий систему качества организации и охватывающий всю деятельность организации;

15) система качества - совокупность всех элементов системы, направленной на внедрение политики в области качества и обеспечения достижения целей в области качества;

16) склад - комплекс специализированных помещений, оборудования, технических средств, предназначенных для приемки, хранения и реализации лекарственных средств;

17) управление качеством - методы и виды деятельности, используемые для выполнения требований по качеству и направленные на управление процессом, устранение причин неудовлетворительного функционирования на всех этапах жизненного цикла продукции;

18) управление рисками для качества - систематический процесс оценки, контроля, обмена информацией и обзора рисков для качества лекарственных средств на протяжении их жизненного цикла;

19) фальсифицированные лекарственные средства - лекарственные средства, противоправно и преднамеренно снабженные недостоверной информацией об их составе или комплектации и (или) производителе, а также о поставках, включая записи и документы, затрагивающие использованные каналы поставки.

Для целей настоящего Стандарта:

понятия "ключевой этап" и "значимое изменение" применяются в отношении любого процесса, который способен повлиять на показатели качества лекарственного средства либо изменить стабильность их сохранения с учетом вида номенклатурных позиций (лекарственной дефектуры), с которыми работает конкретный дистрибьютор;

понятия "значимый", "надлежащий" и "достаточный" применительно к любому процессу или элементу системы дистрибьюции лекарственных средств означают, что

данный процесс или элемент способен обеспечить выполнение требований настоящего Стандарта и гарантировать работу системы обеспечения качества таким образом, чтобы своевременно установить любое отклонение от показателей качества лекарственного средства либо изменения стабильности их сохранения с учетом вида номенклатурных позиций (лекарственной дефектуры), с которыми работает конкретный дистрибьютор;

под клиентами понимаются поставщики, аутсорсинговые организации, получатели (покупатели) лекарственных средств, а также все субъекты сферы обращения лекарственных средств, с которыми дистрибьютор находится в договорных отношениях;

понятие "расследование" означает установление причинно-следственной связи между возникшим отклонением в дистрибьюторской цепи и возможными факторами, лежащими в его основе, выполненное дистрибьютором или аутсорсинговой организацией.

Глава 3. Основная часть

Параграф 1. Управление качеством

Раздел 1. Принцип

5. Дистрибьюторы создают и поддерживают систему качества, определяющую обязанности, процессы и принципы управления рисками в отношении осуществляемой ими деятельности. Все действия, связанные с дистрибьюцией, однозначно определяются и анализируются. Ключевые этапы процесса оптовой реализации (включая наиболее значимые изменения) обосновываются и валидируются.

Надлежащее функционирование системы качества обеспечивает руководитель организации. Персонал организации надлежащим образом исполняет обязанности, связанные с функционированием системы качества.

Раздел 2. Система качества

6. Система управления качеством включает в себя организационную структуру, процедуры, процессы и ресурсы, а также действия, необходимые для обеспечения сохранения качества и целостности поставляемых лекарственных средств и невозможности их фальсификации в процессе хранения и (или) транспортировки.

7. Система качества полностью документируется, ее эффективность подвергается мониторингу и анализу. Действия персонала, относящиеся к системе качества, описываются в соответствующих письменных процедурах. Внедряется и поддерживается в актуальном состоянии руководство по качеству.

8. Руководством организации назначается ответственное лицо, наделенное полномочиями и обязанностями для обеспечения внедрения и поддержания в актуальном состоянии системы качества.

Все части системы качества надлежащим образом обеспечиваются компетентным персоналом, достаточным количеством помещений, оборудования и технических средств.

9. При создании, поддержании или изменении системы качества учитывается организационная структура, объем выполняемых работ и услуг и многоплановость деятельности дистрибьютора.

10. У дистрибьютора внедряется система управления изменениями, которая является пропорциональной и эффективной, а также основанной на принципах управления рисками для качества.

11. Система качества гарантирует следующее:

1) лекарственные средства приобретаются, хранятся, транспортируются, поставляются или экспортируются с соблюдением требований настоящего Стандарта;

2) обязанности руководства организации четко определены;

3) лекарственные средства доставляются надлежащим получателям в согласованный период времени;

4) документальное оформление действий осуществляется в ходе выполнения или непосредственно после завершения соответствующих действий;

5) отклонения от установленных процедур документально оформляются и в их отношении проводятся расследования;

6) необходимые корректирующие и предупреждающие действия предпринимаются для устранения отклонений и предупреждения их появления в соответствии с принципами управления рисками для качества.

Раздел 3. Управление деятельностью, передаваемой для выполнения другому лицу (аутсорсинг)

12. Система качества включает в себя контроль и анализ деятельности, переданной на аутсорсинг, хранению, транспортировке, поставке или экспорту. Деятельность по аутсорсингу учитывает возможные риски для качества и содержит:

1) оценку пригодности и компетентности исполнителя выполнить обязательства по договору должным образом, а также проверку наличия у исполнителя необходимых разрешительных документов в соответствии с законодательством Республики Казахстан;

2) определение ответственности, порядка взаимодействия сторон и обмена информацией о действиях в рамках мероприятий, относящихся к качеству;

3) мониторинг и анализ деятельности исполнителя, а также определение и внедрение на регулярной основе мер, необходимых для улучшения.

Раздел 4. Мониторинг и анализ со стороны руководства

13. Руководство организации устанавливает формализованный процесс периодического обзора системы качества. Обзор включает в себя:

1) оценку степени достижения целей системы качества;

2) оценку показателей эффективности, которые использованы для мониторинга эффективности таких процессов системы качества, как количество претензий, отклонений от установленных норм, эффективность корректирующих и предупреждающих действий, изменения в процессах, отзывы о деятельности по аутсорсингу, процессы самопроверки (включая анализ рисков и аудиты), результаты внешнего контроля (включая инспекции и аудиты), выявленные несоответствия, аудиты клиентов;

3) изменения, внесенные в нормативные правовые акты, руководства, а также возникновение новых обстоятельств, связанных с качеством, которые оказывают влияние на систему управления качеством;

4) инновации, которые повышают эффективность системы качества;

5) изменения в деловой среде и поставленных целях.

14. Результаты обзора системы качества со стороны руководства своевременно документально оформляются и доводятся до сведения персонала.

Раздел 5. Управление рисками для качества

15. Управление рисками для качества является систематическим процессом оценки, контроля, обмена информацией и обзора рисков для качества лекарственных средств. Этот процесс проводится как перспективно, так и ретроспективно.

Управление рисками для качества предполагает, что оценка рисков для качества основывается на научных знаниях, практическом опыте работы и направлена на защиту здоровья пациента. Объем работ по управлению рисками для качества и документальное оформление результатов оценки рисков являются соизмеримыми с уровнем риска.

Глава 2. Персонал

Раздел 1. Принцип

16. Выполнение требований надлежащей дистрибьюторской практики зависит от человеческого фактора. Дистрибьютор имеет достаточное количество квалифицированного персонала для решения всех задач, за которые отвечает организация. Каждый работник знает и понимает требования надлежащей дистрибьюторской практики в части, касающейся его деятельности. Каждый работник понимает индивидуальную ответственность, которая документируется.

Раздел 2. Ответственное лицо

17. Руководством дистрибьютора назначается ответственное лицо. Ответственное лицо соответствует квалификационным требованиям, установленным законодательством Республики Казахстан, и обладает необходимой квалификацией (фармацевтическим образованием), опытом и знаниями в области надлежащей дистрибьюции. В отдельных случаях ответственное лицо имеет нефармацевтическое образование, в том числе при дистрибьюции радиофармацевтических препаратов - образование в области радиобиологии, ядерной физики или радиофизики, при дистрибьюции медицинских газов - образование физико-технического профиля. Профиль образования ответственного лица устанавливается руководством по качеству дистрибьютора, исходя из его номенклатуры товарных позиций лекарственных средств
.

18. Ответственное лицо выполняет свои обязанности лично. Доступ к контактам с ответственным лицом обеспечивается в постоянном режиме. Ответственное лицо делегирует часть своих обязанностей, но не ответственность.

19. Полномочия ответственного лица по принятию решений в рамках своих должностных обязанностей, а также необходимые ресурсы для их выполнения определены должностной инструкцией. Ответственное лицо наделено четко определенными полномочиями, ресурсами и зонами ответственности, необходимыми для выполнения возложенных на него обязанностей.

20. Ответственное лицо выполняет свои обязанности таким образом, чтобы дистрибьютор подтвердил соблюдение надлежащей дистрибьюторской практики.

21. Ответственное лицо осуществляет:

1) обеспечение внедрения и поддержания системы управления качеством;

2) концентрацию на управлении установленной деятельностью и на обеспечении точности и качества записей;

3) обеспечение внедрения и поддержания программ первичного и последующего обучения для всего персонала, вовлеченного в процесс дистрибьюции;

4) координирование и своевременная организация отзыва лекарственных средств из обращения;

5) обеспечение эффективной работы с претензиями покупателей (получателей);

6) утверждение поставщиков и получателей;

7) утверждение передачи на аутсорсинг деятельности, потенциально влияющей на соблюдение надлежащей дистрибьюторской практики;

8) обеспечение проведения самоинспекций в соответствии с установленной периодичностью и подготовленной программой, а также принятия необходимых корректирующих мер;

9) хранение необходимых записей, относящихся к делегированным обязанностям;

10) принятие решений относительно возвращенных, отозванных, отклоненных, признанных недоброкачественными, фальсифицированных лекарственных средств;

11) одобрение возвращения лекарственных средств в категорию пригодных для реализации.

Раздел 3. Прочий персонал

22. Дистрибьютор имеет достаточное количество квалифицированных работников, вовлеченных в деятельность по дистрибьюции лекарственных средств на всех ее этапах . Количество работников определяется объемами выполняемых работ и требованиями законодательства Республики Казахстан.

23. Организационная структура дистрибьютора оформляется в виде схемы и утверждается руководителем. Функции, обязанности и взаимодействие работников четко обозначены.

24. На работников составляются должностные инструкции, в которых определяются их должностные обязанности, а также порядок их замещения другими работниками.

Раздел 4. Обучение

25. Все работники, вовлеченные в деятельность по дистрибьюции лекарственных средств, проходят обучение по вопросам, касающимся надлежащей дистрибьюторской практики, имеют необходимую квалификацию до начала выполнения своих должностных обязанностей.

Работники проходят первичное и последующее обучение в соответствии с выполняемыми ими обязанностями на основании письменно оформленных процедур и программы обучения. Ответственное лицо поддерживает компетентность персонала в области надлежащей дистрибьюторской практики посредством регулярного обучения.

Дополнительно обучение включает аспекты идентификации продукции и предотвращения попадания в цепь поставки фальсифицированных лекарственных средств.

26. Персонал, работающий с продукцией, в отношении которой установлены более жесткие условия обращения, проходит специальную подготовку. Примерами такой продукции являются огнеопасные, взрывоопасные, легковоспламеняющиеся, легкогорючие, радиоактивные материалы, лекарственные средства, подлежащие особому контролю в соответствии с законодательством Республики Казахстан, термолабильные лекарственные средства.

27. Записи о проведении обучения подлежат хранению, а эффективность обучения периодически оценивается и документируется.

Раздел 5. Гигиена

28. Устанавливаются и соблюдаются соответствующие процедуры по гигиене труда и личной гигиене работников, применимые к осуществляемой деятельности. Эти процедуры включают требования, относящиеся к здоровью, гигиене и одежде.

Глава 3. Помещения и оборудование

Раздел 1. Принцип

29. Дистрибьютор имеет пригодные изолированные помещения, оборудование для обеспечения надлежащего хранения и распространения лекарственных средств. Помещения содержатся чистыми, сухими, в них поддерживаются требуемые температурный режим и влажность.

Раздел 2. Помещения

30. Помещения спроектированы или приспособлены таким образом, чтобы обеспечить соблюдение требуемых условий хранения. Они являются изолированными, защищенными, прочными и обладают достаточной вместимостью для безопасного хранения лекарственных средств и обращения с ними. Для обеспечения точности и безопасности всех проводимых операций зоны хранения имеют надлежащую освещенность.

31. В случае если помещение не принадлежит непосредственно дистрибьютору, данное помещение используется дистрибьютором по договору аренды (субаренды) либо на основании иного вещного (имущественного) или обязательственного права.

32. Лекарственные средства хранятся соответствующим образом в выделенных и четко обозначенных зонах, доступ в которые разрешен только персоналу, имеющему на это право. Любая система, заменяющая физическое разделение зон хранения (например, компьютеризированная система), обеспечивает эквивалентный уровень безопасности и валидируется.

Лекарственные средства, в отношении которых не принято окончательное решение об обращении или обращение которых приостановлено, изолируются либо физически, либо с применением электронной системы, обеспечивающей эквивалентное разделение .

Данное требование относится к любой продукции с подозрением на фальсификацию и к возвращенной продукции.

Любая фальсифицированная продукция, продукция с истекшим сроком годности, отозванная продукция, а также забракованная (отклоненная в цепи поставки) продукция немедленно физически изолируется и размещается в специально выделенной зоне, отделенной от других лекарственных средств, пригодных для дистрибьюции.

Лекарственные средства, не предназначенные для обращения на рынке, также физически изолируются.

Предпринятые меры безопасности гарантируют, что данные зоны обеспечивают хранение продукции отдельно от лекарственных средств, пригодных для дистрибьюции , и в условиях, исключающих их поступление в свободное обращение. Данные зоны идентифицированы (обозначены) надлежащим образом и защищены от неправомерного доступа.

Лекарственные средства, требующие особого обращения (наркотические средства, психотропные вещества и прекурсоры, яды (ядовитые вещества), другие опасные вещества, хранятся в условиях, соответствующих требованиям законодательства Республики Казахстан.

Радиофармацевтические и другие опасные лекарственные средства, а также огнеопасные и взрывоопасные лекарственные средства (медицинские газы, легковоспламеняющиеся жидкости и твердые вещества) хранятся в специально отведенных зонах в соответствии с законодательством Республики Казахстан с применением соответствующих мер безопасности и защищены от неправомерного доступа.

33. В зонах приемки и отгрузки обеспечивается защита от воздействия погодных условий, адекватное разделение зон приемки, отгрузки и хранения, а также разрабатываются процедуры, определяющие порядок осуществления контроля за входящими и исходящими потоками лекарственных средств. Специально определяются и обеспечиваются надлежащим оборудованием зоны приемки, используемые для проверки полученной продукции.

В зоне приемки предусмотрена очистка тары.

34. Обеспечивается наличие охранной системы, позволяющей предотвращать неправомерное проникновение в любые помещения с контролируемым доступом. Предупредительные меры, как правило, включают в себя охранную сигнализацию с системой мониторинга и пропускной режим. Посетители не находятся в помещениях без сопровождения.

35. Помещения и оборудование для хранения содержатся чистыми, в них не накапливаются пыль и мусор. В наличии имеются программы, документированные процедуры, записи по очистке помещений и оборудования. Оборудование, инвентарь и материалы, используемые для уборки (очистки), а также моющие и дезинфицирующие средства выбираются, используются и хранятся таким образом, чтобы они не явились источником контаминации.

36. Помещения спроектированы и оснащены таким образом, чтобы обеспечить защиту от проникновения насекомых, грызунов или других животных. Разработана программа профилактического контроля вредителей.

37. Комнаты отдыха, гардеробные комнаты, душевые и туалеты для работников надлежащим образом отделены от зон хранения. Наличие пищевых продуктов, напитков, табачных изделий, а также лекарственных средств для личного использования в помещениях склада запрещено.

Подраздел 2.1. Контроль за температурой и условиями производственной среды помещения

38. В наличии имеется соответствующее оборудование, а также регламентирующие процедуры, документы (например, стандартные операционные процедуры) для контроля за условиями производственной среды помещения.

К условиям производственной среды помещения, к которым требуется контроль, относятся температура, освещенность, влажность и чистота в помещениях.

39. Выполняется первоначальное изучение распределения температуры (температурное картирование) в помещениях для хранения перед началом их использования с соблюдением условий, отражающих параметры эксплуатации. Оборудование для контроля температуры размещено в соответствии с результатами анализа температурного картирования в точках наиболее значительного колебания температуры.

Температурное картирование повторяют в соответствии с результатами анализа рисков или в случае существенных изменений в устройстве помещения или оборудовании для контроля температуры.

В случае если площадь помещений, используемых для хранения при комнатной температуре, не превышает нескольких квадратных метров, проводится анализ потенциальных рисков (наличия отопительных приборов и другое) и оборудование для контроля температуры размещается в соответствии с результатами анализа.

Раздел 3. Оборудование

40. Оборудование, оказывающее влияние на хранение и реализацию лекарственных средств, проектируется, размещается и обслуживается согласно инструкциям по его использованию (эксплуатации). Утверждается план технического обслуживания наиболее значимого для выполнения соответствующих операций оборудования.

41. Оборудование (средства измерений), используемое для контроля или мониторинга условий хранения лекарственных средств, поверено в порядке, установленном законодательством Республики Казахстан, и откалибровано в определенные межповерочные интервалы исходя из анализа рисков и надежности оборудования.

При калибровке оборудования обеспечивается метрологическая прослеживаемость используемых эталонов к национальным или международным эталонам единиц величин.

42. Для оперативного выявления отклонений от требуемых условий хранения используются соответствующие системы сигнализации. Уровень оповещения устанавливается соответствующим образом. Системы сигнализации периодически тестируются для обеспечения их надлежащего функционирования.

43. Операции по ремонту, обслуживанию, поверке и калибровке оборудования осуществляются таким образом, чтобы качество лекарственных средств не подвергалось негативному влиянию. Создается резервный фонд пригодных оборудования и средств измерений для использования во время ремонта, обслуживания или поверки.

44. Операции по ремонту, обслуживанию и калибровке наиболее значимого оборудования соответствующим образом документально оформляются, документация сохраняется.

45. К наиболее значимому оборудованию относятся кондиционеры, холодильные камеры (холодильники) или устройства, охранная и пожарная сигнализация, системы контроля доступа, вентиляционная система, система увлажнения и (или) осушения воздуха, термогигрометры (психрометры) или иное оборудование, используемое для регистрации температуры и влажности, оборудование, используемое для транспортировки.

Подраздел 2.2. Компьютеризированные системы

46. Перед началом использования компьютеризированной системы с помощью валидации или верификации демонстрируется, что система способна получать заданные результаты точно, единообразно и воспроизводимо.

47. Имеется в наличии письменное детальное описание компьютеризированной системы (включая по возможности диаграммы). Такое описание поддерживается в актуальном состоянии и включает в себя принципы, цели, меры безопасности, область применения и основные функциональные особенности, порядок использования и интерфейс для взаимодействия с другими системами.

48. Ввод данных в компьютеризированную систему или их изменение осуществляется только работниками, ответственными за данный вид работы. Компьютеризированная система регистрирует все изменения в системе с указанием пользователя, совершающего эти изменения.

49. Предусмотрены физические или электронные средства для защиты данных от случайного или неправомерного внесения изменений. Доступность сохраненных данных регулярно проверяется. На регулярной основе создают резервные копии сохраненных данных. Резервные копии данных, введенных в компьютеризированную систему, хранятся в соответствии со сроками, установленными законодательством Республики Казахстан, но не менее 5 лет, в изолированном и безопасном месте.

50. Предусмотрены процедуры, определяющие порядок действий в случае сбоев в работе системы или выхода ее из строя, а также меры по восстановлению данных.

Подраздел 2.3. Квалификация и валидация

51. Организация определяет ключевое оборудование и процессы, которые подлежат квалификации и (или) валидации с целью подтверждения надлежащего монтажа и эксплуатации. Объем проводимых работ по квалификации и (или) валидации (хранение , подготовка к отгрузке и упаковка) определяется на основе документально оформленного анализа рисков.

Оборудование и процессы квалифицированы и (или) валидированы до начала эксплуатации или после любого значительного изменения (ремонта или технического обслуживания).

Проведение валидации или квалификации оформляется отчетами, в которых обобщены полученные результаты, а также даны объяснения выявленным отклонениям .

52. Отклонения от установленных процедур документально оформляются, разрабатываются меры, направленные на их устранение, а также на предотвращение их появления в будущем (корректирующие и предупреждающие действия). Необходимость осуществления корректирующих и предупреждающих действий определяется на основе статистического прогнозирования (применение Байесовских моделей прогнозирования), применения концепции анализа фармацевтических рисков и инструментов по управлению рисками, приведенных в Стандарте надлежащей производственной практики (GMP). Проведены валидация и доказана приемлемость процесса или оборудования, которые утверждаются соответствующими работниками.

Глава 4. Документация

Раздел 1. Принцип

53. Надлежащая документация является неотъемлемой частью системы качества.

Задачами документации являются предотвращение ошибок, которые возникают вследствие устной коммуникации, и отслеживание отдельных операций в процессе дистрибьюции лекарственных средств.

Раздел 2. Общие требования

54. К документации относятся: письменные процедуры, инструкции, договоры, записи, отчеты, протоколы испытаний и другие бумажные или электронные носители информации, на которых регистрируются данные. Документация легко доступна для персонала дистрибьютора и восстанавливаема.

55. Обработка персональных данных работников дистрибьютора, лиц, направивших претензии, а также любых других физических лиц осуществляется в соответствии с требованиями законодательства Республики Казахстан, предусматривающими порядок обработки, хранения персональных данных, включая передачу персональных данных третьим лицам.

56. Документация в достаточной степени охватывает все процессы, выполняемые дистрибьютором, и понятна работникам. Текст документов является однозначным, не допускающим двусмысленных толкований и ошибок.

57. Процедуры утверждены, подписаны и датированы ответственным лицом. Документация утверждена, подписана и датирована специально назначенными лицами, согласно установленным требованиям. Документация не оформляется от руки. В случаях, когда вносятся рукописные записи предусматривается наличие необходимых полей.

58. Любые исправления, внесенные в документацию, датированы и подписаны, исправления внесены таким образом, чтобы сохранялась возможность прочтения первоначальных записей. Указываются причины внесения исправлений.

59. Документация подлежит хранению в течение срока, установленного законодательством Республики Казахстан, но не менее 5 лет. Персональные данные работников уничтожаются или обезличиваются, как только их хранение перестает требоваться для целей дистрибьюции лекарственных средств.

60. Каждый работник имеет оперативный доступ к документации, необходимой для выполнения своих должностных обязанностей.

61. Особое внимание уделяется использованию действующих и утвержденных в установленном порядке процедур. Четко обозначены наименование и цель документа. Документы регулярно пересматриваются и поддерживаются в актуальном состоянии.

К процедурам применяется контроль версий. Существует система, предотвращающая непреднамеренное использование утратившей силы редакции документа. Устаревшие и утратившие силу редакции документов, регламентирующих процедуры, изымаются из документооборота и архивируются.

62. Сохраняются записи, относящиеся к выполнению всех действий, касающихся полученной или поставленной продукции или другие записи в электронном виде или иной форме.

Записи включают как минимум следующую информацию: дата, наименование лекарственных средств, количество приобретенных или поставленных лекарственных средств, наименование и адрес поставщика, получателя или грузополучателя (в зависимости от того, что применимо), а также номер серии.

Записи сделаны непосредственно в момент осуществления соответствующих операций.

Глава 5. Процесс дистрибьюции лекарственных средств

Раздел 1. Принцип

63. Все действия дистрибьютора осуществляются таким образом, чтобы не утратилась идентичность лекарственных средств и соблюдались требования, указанные на упаковке лекарственных средств. Дистрибьютор принимает необходимые меры для минимизации риска проникновения фальсифицированных лекарственных средств в цепь реализации.

64. Дистрибьюции подлежат следующие лекарственные средства:

1) зарегистрированные в соответствии с законодательством Республики Казахстан;

2) незарегистрированные и (или) ввозимые (вывозимые) в соответствии с законодательством Республики Казахстан.

65. Дистрибьютор, кроме держателя (владельца) регистрационного удостоверения (торговой лицензии), который приобретает лекарственное средство в другом государстве, уведомляет о своем намерении держателя (владельца) регистрационного удостоверения.

66. Любые действия, выполняемые согласно положениям настоящего подраздела, полностью описываются в соответствующей документации системы качества.

Раздел 2. Оценка поставщиков

67. Дистрибьютор получает лекарственные средства только от организаций, имеющих разрешение на осуществление деятельности по производству или дистрибьюции лекарственных средств, выданное уполномоченным органом.

Дистрибьютор, приобретающий лекарственные средства у другого дистрибьютора, удостоверяется, что поставщик лекарственных средств соблюдает требования надлежащей дистрибьюторской практики и имеет разрешение на осуществление данного вида деятельности, выданное уполномоченным органом.

68. Мероприятия по оценке и одобрению поставщиков выполняются дистрибьютором до приобретения лекарственных средств. Данные мероприятия осуществляются в соответствии с утвержденной процедурой, их результаты оформляются документально и периодически проверяются.

69. При подписании договоров с новыми поставщиками организация проводит надлежащую проверку поставщика с целью подтверждения его компетентности, надежности и соответствия установленным требованиям. Особое внимание уделяется следующим факторам:

1) репутация и (или) надежность поставщика;

2) предложения по поставке лекарственных средств, наиболее подверженных фальсифицированию;

3) предложения по поставке большой партии лекарственных средств, обычно доступных только в ограниченном количестве;

4) ценовые предложения, не соответствующие рыночным.

Раздел 3. Оценка заказчиков (получателей)

70. Дистрибьютор удостоверяется, что поставка лекарственных средств осуществляется только организациям, имеющим разрешение (лицензию) или иные законные основания для осуществления деятельности, относящейся к обращению лекарственных средств.

71. К первоначальной и последующим периодическим оценкам выполнения указанных требований относятся следующие действия:

1) получение копий соответствующих разрешений (лицензий);

2) оценка подлинности сведений, содержащихся в документах, опубликованных на сайтах уполномоченных органов;

3) запрос документов, подтверждающих квалификацию получателя или наличие права на осуществление деятельности, относящейся к обращению лекарственных средств, в соответствии с законодательством Республики Казахстан.

72. Дистрибьютор отслеживает осуществляемые сделки и проводит расследования в отношении любых отклонений в цепочке реализации лекарственных средств в том числе наркотических средств, психотропных веществ и других опасных веществ. При выявлении отклонений от прописанной процедуры реализации, которые означают использование лекарственных средств не по назначению, проводятся расследования. О результатах расследований уведомляются уполномоченные органы.

Раздел 4. Приемка лекарственных средств

73. Основными задачами операции по приемке лекарственных средств являются следующие:

1) проверка соответствия принимаемых лекарственных средств товаросопроводительной документации;

2) проверка получения лекарственных средств от утвержденного поставщика;

3) проверка отсутствия видимых повреждений, которые возникают в процессе транспортировки.

74. Лекарственные средства, требующие специальных условий хранения или мер безопасности, принимаются в первую очередь и после выполнения необходимой проверки незамедлительно перемещаются в соответствующую зону хранения.

75. Серии лекарственных средств, поступающие из другой страны, до их помещения в зону реализации тщательно проверятся персоналом, обученным надлежащим образом.

Раздел 5. Хранение

76. Лекарственные средства и при необходимости другая медицинская продукция хранятся отдельно от других продуктов, способных оказать на них влияние, и защищаются от вредного воздействия света, температуры, влажности и других внешних факторов. Особое внимание уделяется лекарственным средствам, требующим специальных условий хранения.

77. Транспортная тара с лекарственными средствами очищается перед размещением лекарственных средств на хранение.

78. Складские операции обеспечивают требуемые условия хранения, а также меры безопасности.

79. Дистрибьюция лекарственных средств (отгрузка) организована таким образом, чтобы лекарственные средства с меньшим сроком годности отгружались в первую очередь (FEFO - first expire first out). Отклонения от данного требования документируются.

80. При хранении лекарственных средств и обращении с ними принимаются меры, направленные на предотвращение рассыпания, нарушения целостности упаковки, контаминации и перепутывания. Лекарственные средства не хранятся непосредственно на полу, за исключением случаев, когда упаковка специально разработана для такого хранения (баллоны с медицинским газом).

81. Лекарственные средства, срок годности которых истек, незамедлительно изымаются из категории пригодных для поставки либо физически (изолированы в специальном помещении или зоне хранения), либо с помощью электронных средств, обеспечивающих эквивалентную изоляцию.

Анализ складских запасов проводится регулярно в соответствии с требованиями законодательства Республики Казахстан. Выявленные отклонения документально оформляются, и в их отношении проводится расследование.

Раздел 6. Уничтожение

82. Лекарственные средства, предназначенные для уничтожения, надлежащим образом маркируются, хранятся отдельно в специальном помещении или зоне, доступ в которые ограничен, при этом операции с ними осуществляются в соответствии с письменными процедурами.

83. Уничтожение осуществляется в соответствии с законодательством Республики Казахстан или применимыми международными требованиями в отношении обращения, транспортировки и уничтожения лекарственных средств.

Записи об уничтожении хранятся в течение срока, установленного законодательством Республики Казахстан.

Раздел 7. Подготовка к отгрузке

84. Контролируется, чтобы к отгрузке были подготовлены затребованные лекарственные средства. На момент подготовки к отгрузке лекарственные средства имеют согласованный получателем и отправителем остаточный срок годности.

Раздел 8. Поставка

85. Поставка лекарственных средств сопровождается документами, предусмотренными законодательством Республики Казахстан (счет-фактура, товарно-транспортная накладная, международная накладная, инвойс, авианакладная и другие). В сопроводительных документах лекарственных средств указываются следующие сведения: дата, наименование лекарственного средства, номер серии (партии), поставляемое количество, лекарственная форма, дозировка, наименование и адрес поставщика, наименование и адрес грузополучателя (адрес места нахождения оптового склада, если он отличается от адреса юридического лица), а также условия транспортировки и хранения.

Записи о поставке подлежат хранению таким образом, чтобы обеспечивалась прослеживаемость движения лекарственных средств.

Раздел 9. Экспорт

86. Организация, экспортирующая лекарственные средства, имеет лицензию или иные законные основания в соответствии с законодательством Республики Казахстан для осуществления деятельности по дистрибьюции лекарственных средств или лицензию на производство лекарственных средств.

87. Настоящий Стандарт применяется к экспорту лекарственных средств в полном объеме. Если экспортируемые лекарственные средства не зарегистрированы на территории Республики Казахстан, организация, экспортирующая лекарственные средства, предпринимает необходимые меры, направленные на предотвращение поступления данных лекарственных средств на рынок.

При экспорте лекарственных средств организация, экспортирующая лекарственные средства, удостоверяется, что поставка осуществляется в адрес лиц, имеющих законные основания получать лекарственные средства в соответствии с законодательством соответствующего государства для дистрибьюции данных лекарственных средств.

Глава 6. Претензии, возврат, подозрения в фальсификации и отзыв лекарственных средств из обращения

Раздел 1. Принципы

88. Все претензии, случаи возврата, подозрения в фальсификации, а также отзыв лекарственных средств из обращения документально оформляются и анализируются в соответствии с установленными процедурами. Соответствующие записи доступны уполномоченным органам.

89. Оценка возвращенных лекарственных средств осуществляется до принятия решения об их одобрении для повторной поставки. Для успешной борьбы с фальсификацией согласовываются действия всех участников цепи реализации.

Раздел 2. Претензии

90. Претензии регистрируются с указанием следующей информации: дата получения претензии, наименование организации или фамилия, имя, отчество (при наличии) лица, предъявившего претензию, контактные данные (номер телефона и факса (при наличии), электронная почта, адрес), наименование лекарственного средства, лекарственной формы, дозировка, номер серии и (или) партии, объем, причина претензии и пр.

При этом различают претензии в отношении качества лекарственных средств и претензии в отношении соблюдения требований и условий дистрибьюции.

91. В случае если претензия относится к качеству лекарственных средств или предполагается наличие недоброкачественных (фальсифицированных) лекарственных средств, производитель и (или) держатель регистрационного удостоверения уведомляются об этом незамедлительно.

92. В отношении претензий по соблюдению требований и условий дистрибьюции проводится расследование с целью установления источника (субъекта) или причины предъявления претензии.

93. Для работы с претензиями назначается специальное лицо, а также привлекаются другие работники дистрибьютора в необходимом количестве.

94. По результатам расследования и анализа в отношении претензий предпринимаются соответствующие меры, включая корректирующие и предупреждающие действия, в том числе уведомление, если это необходимо в соответствии с установленными требованиями уполномоченных органов.

Раздел 3. Возвращенные лекарственные средства

95. Операции с возвращенными лекарственными средствами осуществляются в соответствии с документированными процедурами, основанными на оценке рисков, с учетом специфики лекарственных средств, специальных условий хранения, а также времени, прошедшего с момента первоначальной отгрузки. Возврат осуществляется в соответствии с законодательством Республики Казахстан и договорными обязательствами между сторонами, участвующими в возврате продукции.

96. Лекарственные средства, которые ранее отгружались, возвращаются в категорию пригодных для поставки только в том случае, если выполнены все следующие условия:

1) целостность вторичной (потребительской) упаковки лекарственных средств не нарушена, отсутствуют следы повреждений, отсутствует маркировка, непредусмотренная производителем, срок годности не истек, продукция не отозвана из обращения;

2) получатель представил документы, подтверждающие соблюдение специальных условий хранения и транспортировки;

3) лекарственные средства проверены и оценены компетентным лицом, назначенным для выполнения данных действий;

4) дистрибьютор располагает доказательствами того, что лекарственные средства поставлялись данному получателю (согласно приложенным копиям соответствующих сопроводительных документов): номер серии и (или) партии совпадает с указанным в документах, отсутствуют основания полагать, что данные лекарственные средства фальсифицированы.

Лекарственные средства, требующие особых температурных условий хранения, возвращаются в категорию пригодных для поставки, если имеются документальные доказательства того, что они хранились и транспортировались в надлежащих условиях в течение всего времени.

97. В случае выявления любых отклонений проводится оценка рисков, позволяющая установить сохранность лекарственных средств. Собираются и оцениваются доказательства по следующим этапам:

1) поставка получателю;

2) проверка продукции (идентификация);

3) вскрытие транспортной упаковки (контейнера для поставки);

4) возврат лекарственных средств в транспортную упаковку (контейнер для поставки);

5) сбор и возврат лекарственных средств дистрибьютору;

6) помещение лекарственных средств в специальную зону хранения дистрибьютора.

98. Приемка возвращенной продукции без документального оформления запрещается.

99. Лекарственные средства, возвращенные в категорию пригодных для поставки, размещаются таким образом, чтобы система отгрузки продукции с меньшим сроком годности в первую очередь (FEFO) функционировала эффективно.

100. Похищенные лекарственные средства, которые обнаружены, не возвращаются в категорию пригодных для поставки и поставлены получателям.

Раздел 4. Фальсифицированные лекарственные средства

101. Дистрибьютор незамедлительно информирует уполномоченный орган, а также держателя регистрационного удостоверения лекарственного препарата о случае выявления фальсифицированного продукта или о наличии подозрений в такой фальсификации. Данная информация фиксируется документально в соответствии с установленными процедурами с сохранением всех исходных данных, и в ее отношении проводится расследование.

102. Фальсифицированные лекарственные средства, обнаруженные в цепи реализации, незамедлительно физически изолируются и помещаются на хранение отдельно от другой продукции в специально выделенном помещении или зоне, доступ в которые ограничен.

103. Все операции с фальсифицированными лекарственными средствами документально оформляются с сохранением записей.

Раздел 5. Отзыв из обращения

104. Эффективность действий по отзыву лекарственных средств из обращения регулярно оценивается (не реже чем 1 раз в год).

105. Имеется возможность инициировать действия по отзыву из обращения лекарственных средств в кратчайшие сроки в любой момент времени. 106. Дистрибьютор руководствуется указаниями информационного письма об отзыве из обращения, которое утверждается уполномоченным органом.

107. Действия по отзыву и изъятию из обращения документально оформляются в момент их осуществления в соответствии с установленными процедурами. Документация по отзыву доступна уполномоченным органам.

108. Записи, относящиеся к дистрибьюции, доступны для лица, ответственного за отзыв лекарственных средств из обращения, и содержат достаточную информацию о дистрибьюторах лекарственных средств и о прямых получателях (адрес, номер телефона и номер факса (при его наличии), которые доступны в рабочие и нерабочие часы), включая данные в отношении экспортированных лекарственных средств и их образцов (номер серии и (или) партии, наименование, лекарственная форма, дозировка, а также поставленное количество).

109. Последовательность выполнения действий, осуществляемых при отзыве и изъятии серии и (или) партии лекарственного средства из обращения, документально оформляется и отражается в итоговом отчете.

Глава 7. Деятельность, передаваемая на аутсорсинг

Раздел 1. Принцип

110. Любая деятельность, на которую распространяются настоящий Стандарт, переданная на аутсорсинг, надлежащим образом определяется и согласовывается,

контролируется во избежание разночтений, способных привести к нарушению сохранности лекарственных средств. Заключается письменный договор между дистрибьютором-заказчиком и исполнителем, в котором четко определены обязанности каждой из сторон.

Раздел 2. Заказчик

111. Заказчик несет ответственность за деятельность, переданную на аутсорсинг.

Заказчик убеждается в компетентности исполнителя для выполнения обязательств по договору и обеспечивает соблюдение исполнителем требований надлежащей дистрибьюторской практики посредством установления в договоре соответствующих условий и проведения проверок.

Проверка правомочности, компетентности и возможности исполнителя выполнять условия договора проводится до начала осуществления деятельности, переданной на аутсорсинг, а также в случае существенных изменений такой деятельности. Периодичность проведения проверок деятельности, переданной на аутсорсинг, определяется на основании анализа рисков. Сроки и условия проведения проверок согласовываются сторонами.

112. Заказчик предоставляет исполнителю всю информацию, необходимую для выполнения деятельности, переданной на аутсорсинг, в соответствии с требованиями, применимыми к лекарственным средствам, а также любыми другими применимыми требованиями.

Раздел 3. Исполнитель

113. Исполнитель имеет необходимые помещения и оборудование, документированные процедуры, знания и опыт, а также квалифицированный персонал для надлежащего выполнения работ (услуг) по договору.

114. Исполнитель не передает третьей стороне выполнение работ (услуги), выполнение которых поручено ему по договору, без предварительной оценки и одобрения такой передачи заказчиком, а также до проведения проверки третьей стороны заказчиком или исполнителем. Договор между исполнителем и третьей стороной гарантирует, что информация о выполняемых работах представляется в соответствии с договором между заказчиком и исполнителем.

115. Исполнитель не осуществляет какие-либо действия, которые приводят к потере качества лекарственных средств заказчика.

116. Исполнитель сообщает заказчику любую информацию, относящуюся к качеству лекарственных средств заказчика, в соответствии с условиями договора.

Глава 8. Самоинспекция

Раздел 1. Принцип

117. Самоинспекции проводятся для контроля за внедрением и соблюдением требований надлежащей дистрибьюторской практики лекарственных средств, а также с целью разработки необходимых корректирующих мер.

Раздел 2. Самоинспекция

118. Внедряется программа проведения самоинспекций, охватывающая в рамках определенного периода все аспекты надлежащей дистрибьюторской практики, требований законодательства Республики Казахстан, руководств и процедур.

119. Самоинспекции разделяются на несколько самостоятельных проверок, охватывающих отдельные стороны деятельности организации. Самоинспекции проводятся специально назначенным квалифицированным персоналом беспристрастно и тщательно. Допускаются аудиты, проводимые независимыми внешними экспертами, однако они не заменяют самоинспекцию.

120. Результаты самоинспекций оформляются документально. Отчеты содержат всю информацию, полученную в ходе инспекции. Копия отчета представляется руководству дистрибьютора, а также иным заинтересованным лицам.

В случае выявления недостатков или отклонений выясняют их причину, а также разработать и документально оформить корректирующие и предупреждающие действия и проконтролировать их выполнение.

Глава 9. Транспортировка

Раздел 1. Принцип

121. Дистрибьютор, поставляющий лекарственные средства, осуществляет транспортировку в условиях, обеспечивающих их сохранность и целостность, защиту от воздействия факторов окружающей среды, соблюдение необходимого температурного режима (условий хранения), а также защиту от фальсификации.

122. Независимо от способа транспортировки дистрибьютор обеспечивает возможность подтверждения того, что качество и целостность лекарственных средств не подвергнуты негативному воздействию в процессе транспортировки.

123. Планирование транспортировки осуществляется на основании анализа возможных рисков.

Раздел 2. Транспортировка

124. Требуемые условия хранения лекарственных средств соблюдаются в течение всего времени транспортировки в соответствии с указаниями производителя или информацией на упаковке.

В случае возникновения таких отклонений, как нарушение температурного режима или порча лекарственных средств в процессе транспортировки, информация о них сообщается отправителю и получателю. Разработана и документально оформляется процедура, определяющая порядок действий при возникновении отклонений и расследовании данных фактов.

125. Дистрибьютор обеспечивает условия, при которых транспортные средства и оборудование, используемые для транспортировки лекарственных средств, соответствовали бы целям их использования и надлежащим образом укомплектованы для защиты от нежелательного воздействия, которое приводит к потере качества лекарственных средств или нарушает целостность упаковки.

126. Транспортное средство и его оборудование, используемые для транспортировки лекарственных средств, содержатся в чистоте и подвергается очистке и уборке в соответствии с требованиями санитарных норм, установленных законодательством Республики Казахстан. Разрабатываются письменные процедуры по обслуживанию и эксплуатации транспортных средств и оборудования, используемых для дистрибьюции лекарственных средств, включая очистку и меры безопасности.

127. Определение необходимости контроля температуры основывается на анализе рисков, связанных с транспортировкой лекарственных средств по выбранному маршруту. Оборудование, используемое для контроля температуры в процессе транспортировки, установленное на транспортном средстве или в контейнере, проходит периодическое техническое обслуживание, поверку и калибровку в соответствии с законодательством Республики Казахстан.

128. При обращении с лекарственными средствами используются специализированные транспортные средства и оборудование.

Если используются неспециализированные транспортные средства и оборудование, разрабатываются и принимаются в форме письменного документа процедуры, обеспечивающие сохранение качества лекарственных средств.

129. Лекарственные средства доставляются по адресу, указанному в документах на поставку, и передаются непосредственно в помещение получателя. Лекарственные средства не оставляются в каких-либо других помещениях.

Для организации экстренных доставок в нерабочие часы назначаются специализированный персонал, действующий на основании документированных процедур.

130. Транспортировка третьими лицами осуществляется на основании договора, содержащего требования, установленные в главе 7 настоящего Стандарта.

Транспортные компании уведомляются о требованиях к условиям транспортировки лекарственных средств.

Ответственность за соблюдение условий транспортировки лекарственных средств возлагается на дистрибьютора.

Ответственность за соблюдение условий транспортировки лекарственных средств определяется условиями договора, заключенного между получателем и отправителем продукции.

131. В случаях, когда транспортировка сопровождается операциями по разгрузке и обратной загрузке или включает в себя транзитное хранение, обеспечиваются надлежащие условия производственной среды помещений и безопасность хранения на транзитных складах. К условиям производственной среды помещений, которые контролируются, относятся: температурный режим, освещенность, влажность воздуха и чистота.

Предпринимаются меры для сокращения продолжительности временного хранения перед следующим этапом транспортировки.

Раздел 3. Тара, упаковка и маркировка

132. Лекарственные средства транспортируются в транспортной таре, которая не оказывает негативного влияния на их качество и обеспечивает надежную защиту от внешнего воздействия, в том числе предотвращает возможность контаминации.

Выбор транспортной тары и упаковки основывается на требованиях к условиям хранения и транспортировки лекарственных средств, на объеме, необходимом для размещения требуемого количества, предполагаемых колебаниях температуры окружающей среды, предполагаемой максимальной длительности транспортировки, включая временное хранение на таможенных складах.

133. Для обеспечения надлежащего обращения с лекарственными средствами и уровня безопасности на транспортную тару наносится маркировка, содержащая необходимую информацию о требованиях по обращению и хранению данной транспортной тары с лекарственным средством, а также о необходимых мерах предосторожности. Информация на транспортной таре обеспечивает возможность идентификации содержимого и источник его происхождения.

Раздел 4. Лекарственные средства, требующие особого обращения

134. При транспортировке лекарственных средств, требующих особого обращения, как лекарственные средства, содержащие наркотические средства, психотропные вещества и их прекурсоры, яды (ядовитые вещества) и подлежащие особым видам контроля в соответствии с законодательством Республики Казахстан, дистрибьютор обеспечивает безопасный и защищенный от неправомерного доступа режим транспортировки в соответствии с требованиями законодательства Республики Казахстан.

Создаются дополнительные системы контроля в отношении поставок указанных лекарственных средств. Разрабатывается и документально оформляется процедура,

определяющая порядок действий в случае их хищения. Любые случаи хищений документируются.

135. Опасные (высокоактивные) и радиоактивные лекарственные средства транспортируются в защищенных, специализированных и надежных транспортных средствах. Принимаемые меры безопасности соответствуют законодательству Республики Казахстан и международным договорам.

136. Для обеспечения требуемых условий транспортировки при транспортировке термолабильных лекарственных средств используются специальное оборудование или средства (изотермическая упаковка, контейнеры), а также транспортные средства, обеспечивающие поддержание требуемого температурного режима.

Транспортные средства, обеспечивающие поддержание требуемого температурного режима, и оборудование, используемое для контроля температуры в процессе транспортировки термолабильных лекарственных средств, проходит периодическое техническое обслуживание, поверку и калибровку.

Проводят анализ температурного картирования с соблюдением условий, отражающих параметры эксплуатации, и с учетом сезонных колебаний.

По запросу получателя представляются данные, подтверждающие соблюдение температурного режима при хранении и транспортировке термолабильных лекарственных средств.

137. Хладоэлементы в изотермических контейнерах размещаются таким образом, чтобы отсутствовал прямой контакт с лекарственными средствами. Персонал обучают требованиям процедур по подготовке изотермических контейнеров (с учетом сезонных особенностей), а также требованиям к повторному использованию хладоэлементов.

Разрабатываются меры, направленные на предотвращение повторного использования недостаточно охлажденных хладоэлементов. Обеспечивается надлежащая физическая изоляция охлажденных и замороженных хладоэлементов.

Процесс доставки термолабильных лекарственных средств с учетом контроля сезонных колебаний температур описывается в документированной процедуре.

Приложение 5 к приказу
Исполняющего обязанности
Министра здравоохранения
Республики Казахстан
от 4 февраля 2021 года
№ ҚР ДСМ-15

Стандарт надлежащей аптечной практики (GPP)

Глава 1. Общие положения

1. Стандарт надлежащей аптечной практики (GPP) (далее - Стандарт) разработан с целью обеспечения надлежащего качества фармацевтических услуг, оказываемых фармацевтическими работниками населению Республики Казахстан, устанавливают

требования к надлежащей аптечной практике и организации системы управления качеством. Настоящий Стандарт направлен на обеспечение населения качественными, безопасными лекарственными средствами и медицинскими изделиями, предоставления ему достоверной информации о лекарственном средстве, пропаганду здорового образа жизни и профилактику заболеваний, обеспечение рационального применения рецептурных лекарственных препаратов и предоставлении информации об имевших место побочных действиях лекарственных препаратов и оказание помощи при самолечении.

Настоящий Стандарт направлен на обеспечение взаимосвязи врача, пациента и фармацевта, позволяющие оптимизировать использование лекарственных средств и медицинских изделий.

Настоящий Стандарт распространяется на организации, осуществляющие розничную реализацию лекарственных средств.

Аптечные организации соответствуют квалификационным требованиям, предъявляемым при лицензировании фармацевтической деятельности, связанной с розничной реализацией лекарственных средств и медицинских изделий, изготовлением лекарственных препаратов.

Приобретение, хранение, реализация и уничтожение наркотических средств, психотропных веществ и прекурсоров, подлежащих контролю в Республике Казахстан осуществляется в соответствии с законодательством Республики Казахстан о наркотических средствах, психотропных веществах и прекурсорах. Организация работы по розничной реализации лекарственных средств и медицинских изделий гарантирует и обеспечивает их надлежащее качество и квалифицированное обслуживание населения.

Аптечные организации оказывают фармацевтические услуги, подразделяющиеся на :

1) основные: отпуск контролируемых лекарственных средств, отпуск лекарственных средств по рецептам и без рецепта врачей, по требованиям медицинских организаций, отпуск товаров аптечного ассортимента, экстемпоральное изготовление лекарственных форм, контроль их качества, хранение;

2) дополнительные: справочное, информационное, консультационное обслуживание населения, работа по приему заказу товаров аптечного ассортимента по телефону, доставка лекарственных средств безрецептурного отпуска и товаров аптечного ассортимента на дом, резервирование по телефону отсутствующих лекарственных препаратов, использование товарных скидок, прокат предметов ухода за больными, благоприятный режим работы, услуги фитобара, самообслуживание.

2. В настоящем Стандарте используются следующие термины и определения:

1) розничная реализация лекарственных средств и медицинских изделий - фармацевтическая деятельность, связанная с приобретением (кроме ввоза), хранением,

распределением, реализацией (кроме вывоза) конечному потребителю, уничтожением лекарственных средств и медицинских изделий, осуществляемая в соответствии с правилами, утвержденными уполномоченным органом в области здравоохранения субъектами в сфере обращения лекарственных средств и медицинских изделий, получившими соответствующую лицензию на розничную реализацию в аптеках, аптечных пунктах, передвижных аптечных пунктах либо уведомившими о начале деятельности через магазины оптики и медицинских изделий в порядке, установленном Законом Республики Казахстан от 16 мая 2014 года "О разрешениях и уведомлениях" (далее - Закон);

2) рациональное использование лекарственных препаратов - применение лекарственных препаратов, в соответствии с клинической необходимостью в дозах, отвечающих индивидуальным потребностям на протяжении курса лечения;

3) товары аптечного ассортимента - продукция промышленного производства, предназначенная для лечебных, лечебно-профилактических, лечебно-диагностических и оздоровительных целей, распространяемая преимущественно аптечными организациями;

4) аптечная организация - организация здравоохранения, осуществляющая фармацевтическую деятельность по изготовлению и розничной реализации лекарственных средств и медицинских изделий;

5) документация - совокупность документов, подтверждающих все операции, проводимые аптечной организацией;

6) самоинспекция - процесс оценки компетентным лицом (несколькими лицами) аптечной организации на соответствие выполнения требований настоящего Стандарта;

7) ответственное (уполномоченное) лицо за качество - лицо, ответственное за обеспечение сохранности качества, безопасности, отсутствие недопустимого риска, связанного с возможностью нанесения вреда жизни, здоровью человека, окружающей среде и эффективности лекарственных средств и товаров аптечного ассортимента и не относящихся к лекарственным средствам и медицинским изделиям в соответствии с перечнем, утверждаемым уполномоченным органом, при осуществлении деятельности аптечной организации;

8) стандартные операционные процедуры (далее - СОП) - подробные письменные инструкции, обеспечивающие единообразие определенных функций;

9) фармацевтическая услуга по оказанию гарантированного объема бесплатной медицинской помощи - деятельность субъектов в сфере обращения лекарственных средств и медицинских изделий, связанная с обеспечением населения лекарственными средствами и медицинскими изделиями, включая закуп, транспортировку, хранение, реализацию и учет;

10) фармацевтическая услуга - сфера деятельности аптечной организации, в которой удовлетворяется конкретная потребность пациента или медицинской

организации, фармацевтическая деятельность, осуществляемая в области здравоохранения по изготовлению лекарственных препаратов, розничной реализации лекарственных средств и медицинских изделий, связанная с закупом (приобретением), хранением, контролем качества, оформлением, распределением, использованием и уничтожением лекарственных средств и медицинских изделий, а также обеспечением их безопасности, эффективности и качества;

11) договор (контракт) - письменное, датированное, подписанное соглашение между двумя или более сторонами, определяющее права и обязанности, условия поставки, транспортирования, обеспечения качества товаров и услуг, оплаты и другие вопросы, касающиеся надлежащего выполнения правил аптечной практики.

3. Основными принципами являются:

1) отпуск лекарственных средств и медицинских изделий надлежащего качества;

2) предоставление достоверной и объективной информации, касающейся свойств и надлежащего применения лекарственных средств;

3) рациональное назначение лекарственных средств и правильное их использование ;

4) профессиональное взаимодействие с работниками здравоохранения (врачами) по вопросам фармакотерапии;

5) надлежащее предоставление фармацевтических услуг.

4. Основными требованиями надлежащей аптечной практики являются:

1) ориентация на пациента в целях сохранения здоровья человека;

2) содействие рациональному назначению и надлежащему использованию лекарственных средств и медицинских изделий;

3) ориентирование каждого элемента фармацевтической услуги на отдельную личность;

4) соблюдение профессиональной этики и конфиденциальности;

5) оказание качественных фармацевтических услуг;

6) наличие квалифицированного персонала, владеющего основами фармакологии, фармакотерапии и деонтологии;

7) наличие соответствующего оборудования, помещений и других необходимых условий, для обеспечения надлежащего качества лекарственных средств и медицинских изделий до потребителя, включая хранение, учет и реализацию;

8) наличие специальной литературы для оказания консультативной и информационной помощи населению;

9) взаимодействие аптечной и медицинской организации, подразумевающее взаимное доверие и конфиденциальность во всех вопросах, относящихся к фармакотерапии, укреплению здоровья, профилактики заболеваний населения и фармаконадзора;

10) систематическое (непрерывное), развитие и повышение уровня знаний всех сотрудников, в том числе путем повышения квалификации не менее 1 раза в 5 лет для фармацевтических сотрудников;

11) наличие надлежащей документации;

12) обеспечение мероприятий по системе закупок лекарственных средств, медицинских изделий, товаров аптечного ассортимента и не относящихся к лекарственным средствам и медицинским изделиям в соответствии с перечнем, утверждаемым уполномоченным органом в области здравоохранения, обнаружению и предотвращению распространения фальсифицированной фармацевтической продукции .

Глава 2. Пропаганда здорового образа жизни и профилактика заболеваний

5. Пропаганда здорового образа жизни и профилактика заболеваний является одним из направлений выполнения требований настоящего Стандарта по рациональному использованию лекарственных средств, медицинских изделий (включая минимизацию злоупотребления ими и неправильного их использования), санитарному просвещению населения и профилактики заболеваний.

6. Профилактика заболеваний заключается в принятии мер по улучшению качества жизни, уменьшению риска возникновения заболевания, выявлению симптомов заболевания на ранней стадии, предотвращению рецидивов заболевания.

7. Для проведения мероприятий, направленных на укрепление здоровья населения и профилактику заболеваний, необходимо:

1) взаимодействие с медицинскими организациями и участие в программах по вопросам укрепления здоровья населения и профилактике заболеваний, а также рациональному применению и назначению лекарственных средств;

2) проведение индивидуальных консультаций с пациентами по их просьбе;

3) наличие в аптеке информационных стендов о пропаганде здорового образа жизни ;

4) предоставление населению информационных брошюр и буклетов медико-санитарного содержания по вопросам здоровья;

5) соответствующая профессиональная подготовка фармацевта по предоставлению пациенту надлежащей консультации в отношении лекарственных средств, реализуемых в аптечных организациях.

Сноска. Пункт 7 - в редакции приказа и.о. Министра здравоохранения РК от 03.04.2023 № 55 (вводится в действие по истечении десяти календарных дней после дня его первого официального опубликования).

8. Информация предоставляется пациенту с соблюдением требований профессиональной этики, в доступной и понятной форме.

9. Все проводимые мероприятия документируются. Ответственность за хранение документации возлагается на лицо, ответственное (уполномоченное) за качество или заведующего аптекой.

Глава 3. Обеспечение рационального применения рецептурных лекарственных препаратов

10. Для обеспечения надлежащего отпуска лекарственные средства поступают в обращение с маркировкой, нанесенной на потребительскую упаковку (первичную, вторичную), хорошо читаемым текстом на казахском и русском языках и инструкцией по медицинскому применению.

11. Исключен приказом и.о. Министра здравоохранения РК от 03.04.2023 № 55 (вводится в действие по истечении десяти календарных дней после дня его первого официального опубликования).

12. Деятельность персонала по обеспечению и рациональному применению лекарственных препаратов включает в себя:

1) наличие квалифицированного персонала;

2) проверку правильности оформления рецептов на получение лекарственных средств в соответствии с приказом Министра здравоохранения Республики Казахстан от 2 октября 2020 года № ҚР ДСМ-112/2020 "Об утверждении правил выписывания, учета и хранения рецептов" (зарегистрирован в Реестре государственной регистрации нормативных правовых актов под № 21493) (далее – Правила);

3) проверку на совместимость при непосредственном отпуске (выдаче) пациенту лекарственного средства;

4) соблюдение технологии изготовления и обеспечение качества лекарственных препаратов в аптеках с правом изготовления;

5) осуществление отпуска рецептурных препаратов по рецептам врача;

6) обеспечение надлежащего отпуска лекарственного препарата с соответствующей маркировкой и упаковкой;

7) предоставление покупателю (пациенту) при отпуске лекарственного средства, имеющиеся в наличии лекарственные препараты, соответствующие выписанному рецепту, с указанием их стоимости;

8) предоставление покупателю (пациенту) информации об особенностях применения лекарственных средствах безрецептурного отпуска, изделиях медицинского назначения.

Сноска. Пункт 12 - в редакции приказа и.о. Министра здравоохранения РК от 03.04.2023 № 55 (вводится в действие по истечении десяти календарных дней после дня его первого официального опубликования).

13. Для обеспечения комплекса мероприятий, направленных на обеспечение рационального назначения и применения лекарственных препаратов, фармацевт:

1) имеет соответствующие знания и навыки по предоставлению достоверной информации и консультативной помощи по применению лекарственных препаратов;

2) систематически повышает уровень знаний в области фармакотерапии, информации о новых лекарственных средствах, психологии общения;

3) имеет справочно-информационную литературу по использованию лекарственного средства, медицинских изделий;

4) осуществляет обратную связь с врачами в случае неправильно выписанных рецептов.

Сноска. Пункт 13 - в редакции приказа и.о. Министра здравоохранения РК от 03.04.2023 № 55 (вводится в действие по истечении десяти календарных дней после дня его первого официального опубликования).

Глава 4. Фармаконадзор

Сноска. Заголовок главы 4 - в редакции приказа и.о. Министра здравоохранения РК от 03.04.2023 № 55 (вводится в действие по истечении десяти календарных дней после дня его первого официального опубликования).

14. Исключен приказом и.о. Министра здравоохранения РК от 03.04.2023 № 55 (вводится в действие по истечении десяти календарных дней после дня его первого официального опубликования).

15. Сотрудничество врача и фармацевта направлено на:

1) выписывание рецептов в соответствии с Правилами";

2) обеспечение конфиденциальности данных, касающихся пациентов.

Сноска. Пункт 15 - в редакции приказа и.о. Министра здравоохранения РК от 03.04.2023 № 55 (вводится в действие по истечении десяти календарных дней после дня его первого официального опубликования).

16. Исключен приказом и.о. Министра здравоохранения РК от 03.04.2023 № 55 (вводится в действие по истечении десяти календарных дней после дня его первого официального опубликования).

17. Исключен приказом и.о. Министра здравоохранения РК от 03.04.2023 № 55 (вводится в действие по истечении десяти календарных дней после дня его первого официального опубликования).

18. Исключен приказом и.о. Министра здравоохранения РК от 03.04.2023 № 55 (вводится в действие по истечении десяти календарных дней после дня его первого официального опубликования).

19. Руководителем аптечной организации назначается ответственное лицо за организацию и проведение мониторинга побочных действий лекарственных средств.

20. В каждой аптечной организации имеются карты-сообщения для заполнения их фармацевтами или пациентами после выявления побочных действий лекарственных средств.

Карта-сообщение заполняется самим пациентом или фармацевтом после получения информации о выявленном побочном действии лекарственных средств.

21. Данные карт-сообщений о выявленных побочных действиях лекарственных средств фиксируются в журнале регистрации выявленных побочных действий лекарственных средств лицом, ответственным за мониторинг побочных действий лекарственных средств.

22. Сообщению подлежат все случаи выявления побочной реакции при осуществлении фармакотерапии.

23. Мониторингом побочных действий лекарственных средств является комплекс мероприятий, направленный на выявление, сбор, оценку и анализ сообщений о побочных действиях лекарственных средств.

Глава 5. Ответственное самолечение

Сноска. Заголовок главы 5 - в редакции приказа и.о. Министра здравоохранения РК от 03.04.2023 № 55 (вводится в действие по истечении десяти календарных дней после дня его первого официального опубликования).

24. Деятельность, связанная с самолечением, направлена на консультирование пациента по самостоятельному приему безрецептурных лекарственных препаратов и предоставлении лекарственной помощи для облегчения и устранения симптомов и недомоганий, при лечении заболеваний и состояний, при которых возможно самостоятельное лечение в соответствии инструкцией по медицинскому применению.

25. Для осуществления деятельности, связанной с ответственным самолечением, аптечной организации необходимо:

1) соответствующая профессиональная подготовка по предоставлению пациенту надлежащих рекомендаций, относительно применения эффективных и безопасных безрецептурных лекарственных средств;

2) включение в программы обучения фармацевтов вопросов самолечения и консультирования;

3) наличие специальной справочной литературы;

4) наличие СОП по вопросам самолечения;

5) знание симптомов и недомоганий, излечивающихся самостоятельно;

6) предоставление консультаций по вопросам самопомощи и самопрофилактики.

Сноска. Пункт 25 - в редакции приказа и.о. Министра здравоохранения РК от 03.04.2023 № 55 (вводится в действие по истечении десяти календарных дней после дня его первого официального опубликования).

26. Деятельность аптечной организации, связанная с самолечением, включает консультации по использованию медицинских изделий, предметов ухода, диагностических средств, средств для ухода за кожей, пищевых добавок, вспомогательных средств и устройств при самолечении, и не относящихся к

лекарственным средствам, медицинским изделиям в соответствии с приказом Министра здравоохранения Республики Казахстан от 25 ноября 2022 года № ҚР ДСМ-141 "Об утверждении перечня товаров, не относящихся к лекарственным средствам и медицинским изделиям, разрешенных к оптовой и розничной реализации субъектами в сфере обращения лекарственных средств и медицинских изделий" (зарегистрирован в Реестре государственной регистрации нормативных правовых актов под № 30771).

Сноска. Пункт 26 - в редакции приказа и.о. Министра здравоохранения РК от 03.04.2023 № 55 (вводится в действие по истечении десяти календарных дней после дня его первого официального опубликования).

27. При рекомендации безрецептурных лекарственных средств фармацевт:

1) использует профессиональный опыт при выборе безрецептурных лекарственных препаратов с учетом их эффективности, безопасности и качества;

2) доступно информирует пациента о данном препарате относительно его действия, способа применения, продолжительности лечения, возможных побочных действий, противопоказаний и сочетаемости с другими лекарственными средствами;

3) предупреждает пациента о необходимости обращения к врачу, в случае возникновения повторных симптомов побочных действий.

Глава 6. Помещения и оборудование

28. Аптечные организации подразделяются на:

1) аптеку с правом изготовления лекарственных форм по рецептам врачей, по требованиям или заявкам медицинских организаций, организаций просвещения и социального обеспечения, стандартным прописям, внутриаптечной заготовки в соответствии с утвержденными прописями, фасовки лекарственных средств и лекарственного растительного сырья, с приобретением лекарственных субстанций, хранением, контролем качества, оформлением и реализацией изготовленных лекарственных препаратов, в том числе гомеопатических препаратов, медицинских изделий, других товаров аптечного ассортимента населению и не относящихся к лекарственным средствам, медицинским изделиям в соответствии с перечнем, утверждаемым уполномоченным органом;

2) аптеку готовых лекарственных препаратов, без права изготовления лекарственных препаратов, осуществляющую реализацию населению готовых лекарственных препаратов, в том числе гомеопатических препаратов, медицинских изделий, товаров аптечного ассортимента и не относящихся к лекарственным средствам и медицинским изделиям в соответствии с перечнем, утверждаемым уполномоченным органом;

3) аптеку медицинской организации (больничная, межбольничная) с правом изготовления лекарственных препаратов и обеспечения лекарственными средствами.

29. Исключен приказом и.о. Министра здравоохранения РК от 03.04.2023 № 55 (вводится в действие по истечении десяти календарных дней после дня его первого официального опубликования).

30. Аптека с правом изготовления имеет в своей структуре следующие отделы:

1) отдел рецептурно-производственный;

2) отдел реализации лекарственных препаратов, отпускаемых по рецептам врача;

3) отдел реализации медицинских изделий и товаров аптечного ассортимента разрешенных к отпуску из аптеки.

31. Аптечная организация располагает необходимыми помещениями, оборудованием и инвентарем, обеспечивающими сохранность качества и безопасности лекарственных средств, медицинских изделий при их хранении и реализации.

32. Все помещения аптечной организации располагаются в здании (строении) и функционально объединены в единый блок, изолированный от других организаций с отдельным входом (выходом).

Аптечная организация предусматривает возможность входа (выхода) людям с нарушениями функций опорно-двигательного аппарата, при невозможности установления пандуса и (или) подъемного лифта допускается размещение кнопки вызова.

33. На площадях аптечных организаций не допускается размещение подразделений, функционально не связанных с указанными в лицензиях видами деятельности.

34. Аптечная организация имеет вывеску с указанием вида аптечной организации (в соответствии с лицензией на фармацевтическую деятельность) на казахском и русском языках, указанием организационно-правовой формы (в соответствии с правоустанавливающими документами), фирменного наименования организации.

35. Состав, размеры помещений и оборудование аптечной организации соответствуют объему и характеру осуществляемой фармацевтической деятельности, и действующим нормативам, обеспечивающим качество и безопасность лекарственных средств и товаров аптечного ассортимента.

36. Аптечные организации имеют системы электроснабжения, отопления, водоснабжения, кондиционирования, вентиляции, канализации в соответствии с требованиями санитарных норм и правил.

37. Общая площадь административно-бытовых помещений аптечных организаций зависит от численности персонала и соответствует действующим нормам и правилам.

38. Все приборы, аппараты, используемые в аптечной организации, имеют технические паспорта, хранящиеся в течение всего времени эксплуатации. Поверка приборов, аппаратов проводится в соответствии с пунктом 5 статьи 19 Закона Республики Казахстан от 7 июня 2000 года "Об обеспечении единства измерений". Инструкции по эксплуатации и очистке составляются на основании данных паспортов.

39. В помещениях хранения, в том числе в холодильной комнате (камере) поддерживается температура и влажность, с предварительно проведенным тестированием зон температурных колебаний (зоны в непосредственной близости от системы охлаждения или потоков холодного воздуха), с оформлением документов по его результатам.

Оборудование, используемое для контроля или мониторинга условий хранения лекарственных средств (средства измерения), калибруется (поверяется) в соответствии с приказом Министра по инвестициям и развитию Республики Казахстан от 27 декабря 2018 года № 934 "Об утверждении правил проведения поверки средств измерений, установления периодичности поверки средств измерений и формы сертификата" (зарегистрирован в Реестре государственной регистрации нормативных правовых актов под № 18094).

Поверка, калибровка, ремонт оборудования, используемого для контроля или мониторинга условий хранения лекарственных средств осуществляется в целях сохранения качества лекарственных средств и исключения негативного воздействия.

Сноска. Пункт 39 - в редакции приказа и.о. Министра здравоохранения РК от 03.04.2023 № 55 (вводится в действие по истечении десяти календарных дней после дня его первого официального опубликования).

Параграф 1. Прием, хранение и реализация

40. В аптечной организации предусматривается отдельное помещение или специально оборудованное рабочее место для приемки товара, обеспечивающее сохранение его качества, количества и не допускающее порчи и смешения с другой однородной продукцией.

41. Аптечная организация получает лекарственные средства и медицинские изделия из организации, имеющие лицензию на оптовую реализацию в аптечных складах либо уведомившими о начале деятельности через склад медицинских изделий в порядке, установленном Законом Республики Казахстан "О разрешениях и уведомлениях".

Сноска. Пункт 41 - в редакции приказа и.о. Министра здравоохранения РК от 03.04.2023 № 55 (вводится в действие по истечении десяти календарных дней после дня его первого официального опубликования).

42. Приемка лекарственных средств, медицинских изделий и товаров аптечного ассортимента производится по количеству, качеству, комплектности, целостности тары , упаковки, наличия маркировки, наличие инструкции по медицинскому применению лекарственного средства, медицинского изделия на казахском и русском языках, и включает следующие этапы:

1) проверка сопроводительной документации, характеризующей партию продукции (товаротранспортная накладная, счет-фактура, документ, подтверждающий качество продукции, санитарно-гигиеническое заключение);

2) проверка соответствия серии лекарственного средства с серией, указанной в сопроводительной документации;

3) визуальная проверка поступившей продукции (бой, брак);

4) проверка на соответствие маркировки и упаковки лекарственных средств, медицинских изделий в соответствии с правилами, утверждаемыми уполномоченным органом;

5) проверка соблюдения условий транспортировки.

43. При приемке медицинских изделий в сопроводительном документе на каждое наименование сверяют модель (марку, модификацию), партию (серию) сведения, необходимые для идентификации медицинского изделия, указанные оптовым поставщиком в сопроводительных документах.

44. Медицинские изделия поступают в обращение с маркировкой, нанесенной непосредственно на медицинское изделие, и (или) на потребительскую упаковку, и с инструкцией по медицинскому применению на медицинское изделие или эксплуатационным документом на казахском и русском языках.

Сноска. Пункт 44 - в редакции приказа и.о. Министра здравоохранения РК от 03.04.2023 № 55 (вводится в действие по истечении десяти календарных дней после дня его первого официального опубликования).

45. Результаты приема продукции документируются.

46. В случае сомнения в качестве лекарственных средств, несоответствия серий, указанных в сопроводительных документах, несоответствия комплектности, упаковки, маркировки или недостачи по количеству, ответственное лицо за приемку продукции составляет претензию оптовой организации в соответствии с законодательством Республики Казахстан.

47. Не подлежат приемке лекарственные средства, медицинские изделия и товары аптечного ассортимента, с истекшим сроком годности, а также не соответствующие установленным требованиям к их качеству.

48. Лекарственные средства, медицинские изделия, не прошедшие процедуру приема (при повреждении упаковки, не имеющие документа, подтверждающего качество, и (или) необходимой сопроводительной документации) соответствующим образом промаркировываются и размещаются отдельно от других лекарственных средств до их идентификации, возврата поставщику или уничтожению согласно приказа исполняющего обязанности Министра здравоохранения Республики Казахстан от 27 октября 2020 года № ҚР ДСМ-155/2020 "Об утверждении правил уничтожения субъектами в сфере обращения лекарственных средств и медицинских изделий в распоряжении которых находятся лекарственные средства и медицинские изделия, пришедшие в негодность, с истекшим сроком годности, фальсифицированные

лекарственные средства и медицинские изделия и другие, не соответствующие требованиям законодательства Республики Казахстан" (зарегистрирован в Реестре государственной регистрации нормативных правовых актов под № 21533).

Сноска. Пункт 48 - в редакции приказа и.о. Министра здравоохранения РК от 03.04.2023 № 55 (вводится в действие по истечении десяти календарных дней после дня его первого официального опубликования).

49. После проведения процедуры приемки, продукция приходуется и разрешается к реализации.

50. Лекарственные средства, медицинские изделия, товары аптечного ассортимента и не относящиеся к лекарственным средствам, медицинским изделиям в соответствии с перечнем, утверждаемым уполномоченным органом, хранятся в условиях, обеспечивающих сохранение их безопасности и качества.

51. В аптечной организации предусматриваются меры по исключению случаев хищения, повреждения (разливания, рассыпания, боя) и их контаминации.

52. При отпуске лекарственного препарата по рецепту врача фармацевт проводит оценку его соответствия установленным требованиям выписывания.

Сноска. Пункт 52 - в редакции приказа и.о. Министра здравоохранения РК от 03.04.2023 № 55 (вводится в действие по истечении десяти календарных дней после дня его первого официального опубликования).

53. Замена, выписанного в рецепте лекарственного средства на его аналог (генерическую форму), производится с согласия пациента и (или) по согласованию с врачом, при этом на обороте рецепта указывается торговое наименование отпущенного лекарственного средства, ставится подпись и дата отпуска.

Сноска. Пункт 53 - в редакции приказа и.о. Министра здравоохранения РК от 03.04.2023 № 55 (вводится в действие по истечении десяти календарных дней после дня его первого официального опубликования).

54. Аптечные организации отпускают лекарственные средства только в готовом для употребления виде и количествах, необходимых для выполнения врачебных назначений.

55. Лекарственное средство отпускается в оригинальной заводской или аптечной упаковке. При необходимости допускается нарушение оригинальной заводской упаковки, за исключением блистерной, с обязательным указанием на аптечной упаковке наименования лекарства, количества, дозировки, серии, срока годности препарата, способа применения, мер предосторожности.

56. Аптечные организации не принимают от физических лиц лекарственные средства, приобретенные ими ранее.

57. Реализуемые из аптечных организаций лекарственные средства, медицинские изделия имеют инструкцию по применению (аннотацию-вкладыш) на казахском и русском языках, утвержденную государственным органом, реализуемые средства

измерений медицинских изделий имеют сведения об их поверке, в виде оттиска клейма или сертификатов (свидетельств) о поверке.

58. Исключен приказом и.о. Министра здравоохранения РК от 03.04.2023 № 55 (вводится в действие по истечении десяти календарных дней после дня его первого официального опубликования).

59. При отпуске лекарственных препаратов фармацевт информирует пациента о правилах приема лекарственного препарата: режиме приема, разовой и суточной дозе, способе приема (с учетом приема пищи и пр.), правилах хранения, обращает внимание пациента на необходимость внимательного ознакомления с инструкцией по его применению. При отпуске средств измерений медицинских изделий фармацевт информирует пациента о правилах применения. Ответы специалиста являются аргументированными, грамотными, с соблюдением требований профессиональной этики.

Глава 7. Персонал

60. Для выполнения основных функций штат аптечной организации укомплектован достаточным количеством квалифицированного персонала, способного решать профессиональные задачи в соответствии со своими должностными обязанностями, в случае применения приборов назначается ответственное лицо за состояние средств измерений.

Персонал аптечной организации соответствует квалификационным требованиям в соответствии с требованиями Закона.

61. Ответственное лицо за качество лекарственных средств, изготовляемых в аптеке , поступающих из аптечного склада, с целью предупреждения поступления в аптечную организацию некачественных лекарственных средств и недопущения снижения их качества в процессе хранения, обработки и отпуска, проводит мероприятия по обеспечению качества лекарственных средств, которые заключаются в проведении предупредительных мероприятий, осуществлении приемочного контроля.

62. В своей производственной деятельности специалист аптечной организации руководствуется действующими нормативными правовыми актами в области здравоохранения, правилами внутреннего трудового распорядка, требованиями санитарии и гигиены, охраны труда, техники безопасности, должностными инструкциями, настоящим Стандартом.

63. Все сотрудники знают и выполняют принципы и требования Стандарта, проходят последующее повышение квалификации.

64. В процессе своей деятельности специалисты аптечной организации соблюдают нормы фармацевтической этики и деонтологии.

65. Все сотрудники обеспечиваются достаточным количеством санитарно-гигиенической и специальной одежды и обуви, проходят медицинское обследование в соответствии с установленным законодательством порядке.

Глава 8. Стандартные операционные процедуры

66. На все виды работ, влияющих на качество лекарственных средств, медицинских изделий, а также качество деятельности аптечной организации в целом, составляются СОП.

67. СОП разрабатывается на получение и проверку поставок продукции, безопасное хранение лекарственных средств, медицинских изделий и товаров аптечного ассортимента, очистку (обработку) оборудования и уборку помещений (включая борьбу с вредителями), регистрацию параметров условий хранения, применения и содержания применяемых средств измерений, ведение и хранение документов, в том числе документов учета лекарственных препаратов, заказов, возврата, проведение обучения персонала.

68. СОП датируются и подписываются лицом, ответственным (уполномоченным) за качество или заведующей аптекой и утверждены руководителем аптечной организации.

Глава 9. Документация

69. Форма и содержание документации, в зависимости от ее категории и вида, регламентируется руководителем организации.

70. Хранение документов осуществляется на бумажных и (или) на электронных (магнитных) носителях.

71. Система документации аптечной организации обеспечивает:

1) полную регламентацию выполняемых функций аптечной организации;

2) доступность к соответствующей документации сотрудниками;

3) однозначное толкование требований, изложенных в документах;

4) своевременный пересмотр документации аптечной организации.

72. Документы доступны государственным органам для проверок в течение сроков, установленных Предпринимательским Кодексом Республики Казахстан. Документация представляется по запросу государственного органа в полном объеме.

73. Документы хранятся в условиях, обеспечивающих их сохранность, в течение сроков, прописанных в СОП.

Глава 10. Самоинспекция

74. Аптечной организацией регулярно проводятся самоинспекции (внутренние проверки) на соответствие требованиям действующего законодательства Республики Казахстан и настоящего Стандарта.

Сноска. Пункт 74 - в редакции приказа и.о. Министра здравоохранения РК от 03.04.2023 № 55 (вводится в действие по истечении десяти календарных дней после дня его первого официального опубликования).

75. Самоинспекция проводится с целью выявления недостатков по выполнению требований действующего законодательства по фармацевтической деятельности и надлежащей аптечной практики, и вынесения рекомендаций проведения корректирующих действий.

76. Самоинспекция проводится лицом или независимой группой из числа сотрудников данной аптечной организации, независимыми от лиц, непосредственно осуществляющих проверяемую деятельность. Группа объективно оценивает выполнение требований GPP и контроль за осуществлением корректирующих и предупреждающих действий.

77. Программа по самоинспекции разрабатывается в виде СОП, обеспечивающих минимальные и единообразные типовые требования, охватывающие сведения по персоналу, помещениям, включая помещения для персонала, содержанию зданий и обслуживанию оборудования, хранению продукции, оборудованию, документации, санитарным и гигиеническим требованиям, технике безопасности и охране труда, результаты предыдущих самоинспекций и предпринятых корректирующих действий.

78. После завершения самоинспекции составляется отчет, содержащий результаты самоинспекции, оценку и заключения, проведенные вовремя самоинспекции и при необходимости, рекомендации корректирующих действий и доводится до сведения персонала, ответственного за проверяемый участок работы, и руководства аптечной организации.

79. При последующих проверках контролируется выполнение рекомендаций и их эффективность.

Глава 11. Система обеспечения качества в аптечной практике

80. Система обеспечения качества в аптечной практике представляет совокупность организационных мероприятий, предпринимаемых в целях гарантии соответствия качества готовых лекарственных средств, медицинских изделий их применению, обеспечения хранения, отпуска лекарственных средств и медицинских изделий, обучения персонала, ведения и хранения документации, проведения самоинспекции.

81. Система качества документируется, а ее эффективность контролируется.

82. Система обеспечения качества, предназначенная для розничной реализации лекарственных средств и медицинских изделий, гарантирует, что:

1) лекарственное средство, медицинское изделие соответствуют требованиям нормативного документа по качеству;

2) лекарственные средства и медицинские изделия приобретены и доставлены согласно договору между дистрибьютором и аптечной организацией;

3) осуществлены соответствующие мероприятия по закупу, приему, контролю, хранению;

4) четко определены ответственность и обязанности руководства, а также персонала ;

5) осуществлены достаточные мероприятия для обеспечения качества лекарственных средств и медицинских изделий в течение всего срока годности при их хранении, распространении и реализации;

6) имеется методика проведения самоинспекции и (или) аудита качества, по которым регулярно оценивают эффективность и пригодность системы обеспечения качества в аптечной практике.

83. Для осуществления системы качества имеется компетентный персонал, достаточное количество соответствующих помещений, оборудования и технических средств.

Приложение 6 к приказу
Исполняющего обязанности
Министра здравоохранения
Республики Казахстан
от 4 февраля 2021 года
№ ҚР ДСМ-15

Стандарт надлежащей практики фармаконадзора (GVP)

Раздел I. Основные требования

Глава 1. Общие положения

1. Стандарт Надлежащей практики фармаконадзора Республики Казахстан (далее - Стандарт) является этическим и научным стандартом проведения фармаконадзора зарегистрированных лекарственных препаратов, документального оформления и представления результатов мониторинга безопасности лекарственных препаратов.

Настоящий Стандарт разработан с целью гармонизации действующего законодательства Республики Казахстан по фармаконадзору с международными требованиями в этой области.

Целью настоящего Стандарта является:

предотвращение вреда от нежелательных реакций, возникающих в результате использования зарегистрированных лекарственных препаратов в рамках инструкции по медицинскому применению;

содействие безопасному и эффективному использованию лекарственных препаратов путем предоставления своевременной информации о безопасности лекарственных препаратов пациентам и медицинским работникам.

Соблюдение требований настоящего Стандарта способствует безопасности и эффективности лекарственных препаратов.

Настоящий Стандарт подготовлен на основе Надлежащей практики фармаконадзора Евразийского Союза, с учетом требований директивы Европейского Союза 2010/84/EU от 15 декабря 2010 года, Правил по фармаконадзору лекарственных средств для человека 726/2004, 1235/2010 Европейского парламента и Совета ЕС от 6 ноября 2001 г . "О своде законов сообщества в отношении лекарственных препаратов для человека".

Настоящий Стандарт распространяется на уполномоченный орган в сфере обращения лекарственных средств и медицинских изделий (далее - уполномоченный орган), государственную экспертную организацию в сфере обращения лекарственных средств и медицинских изделий (далее - уполномоченная организация), держателя регистрационного удостоверения лекарственных препаратов, медицинские и фармацевтические организации независимо от форм собственности, медицинских и фармацевтических работников.

Настоящий Стандарт пересматривается на регулярной основе с учетом опыта его применения в Республике Казахстан и в случае изменения положений международных норм проведения фармаконадзора с внесением необходимых изменений и дополнений не реже 1 раза в 5 лет.

2. В настоящем Стандарте используются следующие термины и определения:

1) применение "вне инструкции" - намеренное применение лекарственного препарата с медицинской целью не в соответствии с инструкцией по медицинскому применению;

2) отсутствующая информация - недостаток сведений по безопасности или об особенностях применения лекарственного препарата у определенных групп пациентов, которые могут являться клинически значимыми;

3) передозировка - применение лекарственного препарата за один прием либо в течение дня в количестве, которое превышает рекомендуемую максимальную суточную дозу в соответствии с одобренной инструкцией по медицинскому применению;

4) завершенное клиническое исследование (испытание) - испытание (исследование), по которому подготовлен заключительный отчет о клиническом испытании (исследовании);

5) непредвиденная нежелательная реакция - нежелательная реакция, характер, степень тяжести или исход которой не соответствует информации в действующей инструкции по медицинскому применению лекарственного препарата или в брошюре исследователя для незарегистрированного лекарственного препарата;

6) валидированный сигнал - сигнал, для которого в процессе выполнения валидации и оценке подтверждающих данных установлено, что имеющаяся документация достаточна для предположения о наличии новой потенциальной причинно-следственной связи или нового аспекта известной взаимосвязи между приемом подозреваемого лекарственного препарата и развитием неблагоприятного

последствия и, следовательно, определена необходимость комплекса дальнейших действий по оценке сигнала;

7) сигнал - информация, поступающая от одного или нескольких источников, которая предполагает наличие новой потенциальной причинно-следственной связи или нового аспекта известной взаимосвязи между воздействием лекарственного препарата и нежелательным явлением или совокупностью взаимосвязанных нежелательных явлений, оцениваемая как достаточная для дальнейших действий по верификации сигнала;

8) уполномоченный орган в области здравоохранения (далее - уполномоченный орган) - государственный орган, осуществляющий руководство в области охраны здоровья граждан, медицинской и фармацевтической науки, медицинского и фармацевтического образования, обращения лекарственных средств и медицинских изделий, контроля за качеством медицинских услуг;

9) дата окончания сбора данных - дата завершения сбора данных для включения в периодический отчет по безопасности;

10) лекарственное средство - средства, представляющие собой или содержащие фармакологически активные вещества, вступающие в контакт с организмом человека или проникающие в его органы и ткани, предназначенные для профилактики, диагностики и лечения заболеваний, а также изменения состояния и функций организма: лекарственная субстанция, лекарственное сырье, балк-продукты лекарственных средств, лекарственные препараты;

11) фармаконадзор лекарственных средств - система наблюдения, анализа и оценки информации о безопасности зарегистрированных лекарственных средств;

12) лекарственный препарат - лекарственное средство в определенной лекарственной форме;

13) справочная информация по безопасности лекарственного препарата - информация, включенная в основную информацию по безопасности держателя регистрационного удостоверения;

14) индивидуальное сообщение о нежелательной реакции (отчет о нежелательной реакции) на лекарственный препарат - форма и содержание отчета об одной или нескольких подозреваемых нежелательных реакциях на лекарственный препарат, возникающих у отдельного пациента в определенный момент времени;

15) ошибка применения лекарственного препарата - любая непреднамеренная ошибка работника системы здравоохранения, пациента или потребителя в назначении, отпуске, дозировке или введении (приеме) лекарственного препарата;

16) риски, связанные с применением лекарственного препарата - любой риск, связанный с качеством, безопасностью или эффективностью лекарственного препарата по отношению к здоровью пациентов или населения, или любой риск, ведущий к нежелательному воздействию на окружающую среду;

17) злоупотребление лекарственным препаратом - постоянное или разовое чрезмерное употребление лекарственного препарата, которое сопровождается неблагоприятными физиологическими или психологическими эффектами;

18) неправильное применение - намеренное и ненадлежащее применение лекарственного препарата, которое не соответствует одобренному в инструкции по медицинскому применению;

19) отчет по безопасности разрабатываемого лекарственного препарата - формат и содержание периодического отчета по безопасности лекарственного препарата, находящегося на разработке;

20) международная дата одобрения разрабатываемого лекарственного препарата - дата первого одобрения (или авторизации) для проведения интервенционного клинического исследования (испытания) лекарственного препарата в любой из стран мира;

21) потенциальный риск - нежелательное последствие фармакотерапии, в отношении которого имеются основания для подозрений по наличию взаимосвязи с лекарственным препаратом, однако данная взаимосвязь надлежащим образом не была подтверждена;

22) закрытый сигнал - сигнал, оценка которого завершена в отчетный период составления периодического отчета по безопасности;

23) нежелательное явление - любое неблагоприятное изменение в состоянии здоровья пациента или субъекта клинического исследования (испытания), которому назначался лекарственный (исследуемый) препарат, независимо от причинно-следственной связи с его применением;

24) нежелательная реакция - непреднамеренная неблагоприятная реакция организма , связанная с применением лекарственного (исследуемого) препарата и предполагающая наличие, как минимум, возможной взаимосвязи с применением подозреваемого лекарственного (исследуемого) препарата;

25) новый идентифицированный сигнал - сигнал, впервые идентифицированный в течение отчетного периода периодического отчета по безопасности, с указаниями дальнейших действий для его оценки;

26) сигнал, по которому выполняется работа - сигнал, который был выявлен до отчетного периода периодического отчета по безопасности и на дату окончания сбора данных находился в процессе оценки;

27) воздействие, связанное с родом занятий - воздействие лекарственного препарата , которому подвергся человек в результате выполнения деятельности как профессионального характера, так и не связанного с профессиональной деятельностью;

28) клиническое исследование (испытание) - любое исследование (испытание), проводимое с участием человека в качестве субъекта для выявления или подтверждения клинических и (или) фармакологических эффектов исследуемых

препаратов и (или) выявления нежелательных реакций на исследуемые препараты, и (или) изучения их всасывания, распределения, метаболизма и выведения с целью выполнения оценки безопасности и (или) эффективности;

29) серьезная нежелательная реакция - нежелательная реакция, которая приводит к смерти, представляет угрозу для жизни, требует госпитализации пациента или ее продления, приводит к стойкой либо выраженной нетрудоспособности или инвалидности, к врожденным аномалиям или порокам развития, требует медицинского вмешательства для предотвращения развития перечисленных состояний, а также любая непреднамеренная подозреваемая передача через лекарственный препарат инфекционного агента;

30) надлежащая практика фармаконадзора Республики Казахстан - руководство по осуществлению фармаконадзора в Республике Казахстан, разработанное уполномоченным органом Республики Казахстан;

31) соотношение польза-риск - оценка положительных терапевтических эффектов лекарственного препарата по отношению к рискам, связанным с его применением (понятие риска включает любой риск, связанный с качеством, безопасностью или эффективностью лекарственного препарата по отношению к здоровью пациента или населения);

32) периодический отчет по безопасности (далее - ПОБ) - форма и содержание отчета для представления оценки соотношения польза-риск лекарственного препарата держателем регистрационного удостоверения в определенные периоды времени в течение пострегистрационного этапа;

33) проблема по безопасности - важный идентифицируемый риск, важный потенциальный риск или важная отсутствующая информация;

34) план управления рисками - подробное описание системы управления рисками;

35) система управления рисками - комплекс действий и мероприятий по фармаконадзору, направленных на выявление, характеристику, предотвращение или минимизацию рисков, связанных с лекарственными препаратами, включая оценку эффективности данных мероприятий и деятельности;

36) деятельность по минимизации риска (меры по минимизации риска) - комплекс мероприятий, направленных на предотвращение или уменьшение вероятности возникновения нежелательной реакции, связанной с воздействием лекарственного препарата, либо на уменьшение степени тяжести нежелательной реакции в случае ее развития;

37) целевая популяция (лечение) (лечение целевой популяции) - пациенты, которым назначается лекарственный препарат в соответствии с одобренными показаниями к применению и противопоказаниями в действующей редакции инструкции по медицинскому применению.

38) важная отсутствующая информация - значимые пробелы в имеющихся знаниях по определенным аспектам безопасности лекарственного препарата или групп пациентов, которым назначается лекарственный препарат;

39) важный идентифицированный риск и важный потенциальный риск - идентифицированный риск или потенциальный риск, оказывающий влияние на соотношение польза-риск лекарственного препарата или имеющий последствия для общественного здравоохранения;

40) существенные изменения показаний к медицинскому применению - изменения показаний к применению, которые включают изменение разрешенного показания к применению лекарственного препарата, при котором новая целевая популяция существенно отличается от той, для которой первоначально было разрешено применение лекарственного препарата; включение нового нозологического показания к применению, новой возрастной группы (педиатрические показания), изменение степени тяжести показания от более тяжелого состояния к менее тяжелому; переход от второй линии терапии к первой линии и иные изменения, существенно влияющие на соотношение польза-риск лекарственного препарата;

41) спонтанное сообщение (спонтанное извещение) - добровольная передача данных работником сферы здравоохранения или потребителем уполномоченному органу, уполномоченной организации, держателю регистрационного удостоверения или другой организации (региональным центрам фармаконадзора, токсикологическим центрам), которые содержат описание одной или нескольких нежелательных реакций у пациента, принимавшего один или несколько лекарственных препаратов, и которые не были получены в ходе проведения клинического исследования или любого иного метода организованного сбора данных;

42) требования к уровню качества - характеристики системы качества, которые с определенной вероятностью приводят к достижению требуемых результатов или целей ;

43) идентифицированный риск - нежелательное последствие фармакотерапии, для которого получено адекватное доказательство наличия взаимосвязи с подозреваемым лекарственным препаратом;

44) источники получения индивидуальных сообщений о нежелательных реакциях лекарственного препарата по запросу - организованные системы по сбору данных, включающие клинические исследования (испытания), реестры, пострегистрационные программы персонализированного использования лекарственного препарата, другие программы по поддержке пациентов и мониторингу заболеваний, опросу пациентов или лечащих врачей, или сбор информации об эффективности терапии и приверженности пациентов лечению;

45) перечень основных данных по лекарственному препарату держателя регистрационного удостоверения - документ, разработанный держателем

регистрационного удостоверения, наряду с информацией о безопасности, содержит материал, имеющий отношение к указаниям по применению, дозировке, фармакологическим свойствам и другой информации, касающейся лекарственного препарата;

46) основная информация по безопасности держателя регистрационного удостоверения - вся информация, имеющая отношение к безопасности лекарственного препарата и содержащаяся в перечне основных данных по лекарственному препарату держателя регистрационного удостоверения, разработанная держателем регистрационного удостоверения, и которая, по заявлению держателя регистрационного удостоверения представляется в уполномоченный орган;

47) пострегистрационное исследование безопасности (далее - ПРИБ) - любое исследование (испытание), имеющее отношение к зарегистрированному лекарственному препарату, проведенное с целью определения, характеристики или количественной оценки угрозы безопасности, подтверждения профиля безопасности лекарственного препарата или оценки эффективности мер по управлению рисками;

48) потребитель - лицо, не являющееся работником системы здравоохранения, в частности, пациент, адвокат, друг или родственник (родитель (ребенок) пациента);

49) уполномоченная организация - организация, уполномоченная государственным органом в сфере обращения лекарственных средств и медицинских изделий на осуществление мониторинга безопасности лекарственных препаратов;

50) продолжающееся клиническое исследование - исследование (испытание), в которое началось включение пациентов, либо исследование (испытание) проводится на текущий момент времени, либо завершен анализ, но финального отчета о клиническом исследовании (испытании) не имеется;

51) система фармаконадзора - система, организуемая держателем регистрационного удостоверения и уполномоченным органом для выполнения задач и обязанностей по фармаконадзору, предназначенная для контроля безопасности лекарственных препаратов, своевременного выявления всех изменений в оценке соотношения польза-риск лекарственных препаратов, разработки и внедрения мер по обеспечению применения лекарственных препаратов при превышении пользы над риском;

52) мастер-файл системы фармаконадзора - подробное описание системы фармаконадзора, применяемой держателем регистрационного удостоверения по отношению к данным об одном или нескольких зарегистрированных лекарственных препаратах;

53) система качества системы фармаконадзора - организационная структура, обязанности, процедуры, процессы и ресурсы системы фармаконадзора, включая надлежащее управление ресурсами, документацией и соответствие требованиям законодательства Республики Казахстан;

54) качество системы фармаконадзора - все характеристики системы фармаконадзора, которые, в соответствии с оценкой вероятности, приводят к результатам, соответствующим целям системы фармаконадзора;

55) контроль и обеспечение качества системы фармаконадзора - мониторинг, оценка, обеспечение эффективности и соответствия установленным требованиям структурных элементов и процессов системы фармаконадзора;

56) международная дата регистрации - дата первой регистрации (одобрения к применению) в любой стране мира лекарственного препарата, содержащего определенное действующее вещество;

57) неинтервенционным исследованием является исследование, которое проводится после проведения государственной регистрации лекарственного препарата и назначается в рамках медицинской практики в соответствии с инструкцией по медицинскому применению, утвержденной уполномоченным органом.

Глава 2. Требования к системе качества

Параграф 1. Система качества

3. Система качества является неотъемлемой составляющей системы фармаконадзора. Система качества охватывает организационную структуру, область, процедуры, процессы и ресурсы системы фармаконадзора. Система качества направлена на обеспечение надлежащего управления ресурсами, контроль соответствия нормативным требованиям (нормам регулирования) и управления документацией.

4. Система качества предусматривает:

1) создание структуры системы и планирование интегрированных и согласованных процессов (планирование качества);

2) выполнение задач и обязанностей системы качества (контроль качества);

3) контроль и оценку эффективности работы структур и процессов системы качества (обеспечение качества);

4) корректировку и улучшение структуры и процессов системы качества (улучшение качества).

5. Общими целями системы качества в системе фармаконадзора являются:

1) выполнение нормативных требований (норм регулирования) и обязанностей по фармаконадзору;

2) предотвращение нежелательных последствий применения зарегистрированных лекарственных препаратов;

3) обеспечение применения лекарственных препаратов при превышении пользы над риском;

4) содействие защите здоровья пациентов и общественного здоровья.

Параграф 2. Принципы надлежащей практики фармаконадзора

6. Для выполнения общих целей качества, изложенных в пункте 5, при разработке систем и процессов, а также выполнения всех задач и обязанностей используются принципы:

1) обеспечения удовлетворения требований пациентов, медицинских работников и общества в целом в отношении безопасности лекарственных препаратов;

2) обеспечения эффективного руководства по внедрению системы качества и мотивации персонала;

3) вовлечения всех сотрудников организации (предприятия) в процесс поддержки системы фармаконадзора на уровне возложенных на них обязанностей;

4) вовлечения всех сотрудников организации (предприятия) в постоянный процесс повышения качества системы фармаконадзора;

5) организации ресурсной базы и поставленных перед системой фармаконадзора задач в форму структур и процессов для обеспечения активной, соответствующей уровню риска, непрерывной работы по фармаконадзору;

6) учета, рассмотрения и оценки всех имеющихся доказательных данных по соотношению польза-риск и всех данных, оказывающих влияние на данное соотношение и применение лекарственного препарата для принятия дальнейших решений;

7) содействия развитию эффективного сотрудничества между разработчиками, держателем регистрационного удостоверения, уполномоченным органом, уполномоченной организацией, учреждениями здравоохранения, пациентами, медицинскими работниками, научными организациями и другими государствами в соответствии с условиями действующего законодательства.

Глава 3. Персонал

Параграф 1. Лица, осуществляющие работу по системе качества

7. Обеспечение работы системы фармаконадзора в соответствии с требованиями к системе качества осуществляется всеми специалистами, выполняющими работу по организации системы качества. Организация (предприятие) обеспечивает достаточное количество компетентных и обученных специалистов, имеющих соответствующую профессиональную подготовку, для выполнения требуемого объема работ по фармаконадзору на надлежащем уровне.

8. Руководство организации (предприятия):

1) обеспечивает документирование системы качества в соответствии с настоящим Стандартом;

2) обеспечивает надлежащий контроль и документирование всех изменений в системе фармаконадзора и системе качества фармаконадзора;

3) обеспечивает возможность обучения;

4) обеспечивает требуемыми ресурсами (необходимыми помещениями, оборудованием);

5) выполняет регулярную оценку работы системы фармаконадзора, включая интегрированную систему качества, с подтверждением ее эффективности. По мере необходимости реализуются требуемые корректирующие и предупреждающие мероприятия;

6) обеспечивает наличие эффективного механизма реализации соответствующих мер в случае выявления изменений профиля безопасности разрабатываемых (выпускаемых) лекарственных препаратов;

7) обеспечивает своевременное выявление и принятие по мере необходимости корректирующих и предупреждающих мер в случае несоблюдения требований к качеству системы фармаконадзора;

8) обеспечивает проведение регулярных аудитов системы.

Параграф 2. Обучение персонала

9. Возможность обеспечения требуемого качества выполнения процессов по фармаконадзору и получаемых результатов непосредственно связана с наличием достаточного количества компетентного, квалифицированного и обученного персонала .

10. Организация (предприятие) разрабатывает и выполняет план обучения специалистов по фармаконадзору. Обучение включает вводное обучение и последующее обучение на протяжении всего периода работы в соответствии с выполняемыми функциями и поставленными задачами. Обучение предусматривает повышение соответствующих профессиональных навыков, внедрение научных достижений в практику и выполняемые процедуры, обеспечение соответствия всех специалистов требованиям к квалификации, профессиональным навыкам, знаниям и пониманию выполняемых процедур по фармаконадзору. Все специалисты обучаются выполнению процедур, предусмотренных при выявлении изменений профиля безопасности лекарственных препаратов.

11. Действующие в организации (предприятии) процессы по проведению обучения предусматривают обеспечение контроля результатов обучения по достижению требуемого понимания и выполнения функций по фармаконадзору.

12. В организации (предприятии) обеспечивается проведение соответствующего обучения определенным аспектам фармаконадзора специалистов других подразделений , деятельность которых оказывает влияние на показатели системы фармаконадзора и выполнение функций по фармаконадзору. Указанная деятельность включает, но не

ограничивается следующими видами: проведение клинических исследований (испытаний), работа с жалобами, подготовка медицинской информации, продажа и маркетинг, подготовка регистрационных документов, правовые вопросы и аудит.

Глава 4. Средства и оборудование для фармаконадзора

13. Достижение требуемого уровня качества в осуществлении процессов фармаконадзора и получаемых результатах связано и с обеспечением системы необходимыми средствами и оборудованием, используемыми в этих процессах.

14. Средства и оборудование располагаются, конструируются, адаптируются и обслуживаются в соответствии с поставленными целями в фармаконадзоре. Средства, оборудование и их функциональные свойства, важные для осуществления фармаконадзора, подлежат проверке, квалификации и (или) валидации для подтверждения соответствия предназначенной цели. Для определения масштаба проверки, квалификации или валидации использует документированную оценку риска. Этот метод управления рисками применяют в течение всего срока эксплуатации средств и оборудования, с учетом таких факторов, как влияние на безопасность пациента и качество данных, а также сложность соответствующих средств и оборудования.

Глава 5. Обеспечение соответствия нормативным требованиям

Параграф 1. Обеспечение соответствия нормативным требованиям держателем регистрационного удостоверения

15. В целях обеспечения соответствия нормативным требованиям держателем регистрационного удостоверения выполняются процессы по обеспечению качества системы, целью которых является:

1) выполнение постоянного мониторинга данных по фармаконадзору, разработка и внедрение мер минимизации риска при определении их необходимости, надлежащая оценка данных по безопасности вне зависимости от источника их получения (со стороны пациентов, медицинских и фармацевтических работников, опубликованных в медицинской литературе, выявленных в ходе пострегистрационных исследований);

2) выполнение научной оценки всей информации по профилю безопасности лекарственного препарата, включая информацию о нежелательных реакциях, развившихся при применении не в соответствии с утвержденной инструкцией по медицинскому применению;

3) выполнение требований законодательства Республики Казахстан по представлению в уполномоченную организацию информации о нежелательных реакциях и иной информации по безопасности. С целью надлежащего выполнения данной функции и обеспечения качества, целостности и полноты представляемой

информации, надлежащей валидации сигналов, а также исключения дублирования сообщений, разрабатываются и внедряются соответствующие стандартные операционные процедуры;

4) обеспечение эффективной взаимосвязи с уполномоченным органом, уполномоченной организацией, включая информирование об изменениях профиля безопасности лекарственных препаратов и новых рисках, мастер-файле системы фармаконадзора, системы управления рисками, мер минимизации риска, ПОБ, корректирующих и предупреждающих мерах, пострегистрационных исследованиях по безопасности;

5) обеспечение соответствия информации по лекарственным препаратам (инструкции по медицинскому применению, листка-вкладыша) современному уровню научных знаний;

6) обеспечение медицинских работников и пациентов соответствующей информацией по безопасности.

Параграф 2. Обеспечение соответствия нормативным требованиям уполномоченным органом, уполномоченной организацией

16. Уполномоченный орган, уполномоченная организация обеспечивают соответствующую систему обеспечения качества процессов с целью осуществления:

1) оценки качества представляемых данных по фармаконадзору;

2) оценки и обработки данных по фармаконадзору в соответствии с действующим законодательством Республики Казахстан;

3) гарантированной независимости в выполнении деятельности по фармаконадзору;

4) эффективного информирования пациентов, медицинских работников, держателей регистрационных удостоверений и общества в целом;

5) проведения инспекций, включая дорегистрационное инспектирование.

17. Независимость в выполнении деятельности по фармаконадзору определяется принятием всех уполномоченных решений только в интересах здоровья пациента и общественного здоровья.

Глава 6. Документация

Параграф 1. Управление документацией

18. Система управления документацией является частью системы качества, распространяется на все документы системы фармаконадзора и обеспечивает возможность поиска данных и прослеживаемость выполняемых процедур, включая процедуры по оценке новых данных по безопасности в отношении времени выполнения оценки и принятых решений.

19. Система управления документацией обеспечивает:

1) качество данных по фармаконадзору, включая полноту, точность и целостность;

2) эффективную внутреннюю и внешнюю передачу данных;

3) сохранение документов, имеющих отношение к системам фармаконадзора и осуществления фармаконадзора по каждому из лекарственных препаратов, согласно применимым срокам хранения.

20. Держатель регистрационного удостоверения обеспечивает надлежащее документирование, обращение и хранение всей информации по фармаконадзору с целью выполнения процедур репортирования, интерпретации и верификации данных. Держателем регистрационного удостоверения обеспечивается функционирование системы прослеживаемости и последующей оценки сообщений о нежелательных реакциях.

21. Система управления документацией включает комплекс мер по обеспечению безопасности и конфиденциальности данных в целях выполнения требований по защите персональных данных пациентов в соответствии с действующими требованиями законодательства. Указанные меры включают строгое ограничение доступа к документации и базам данных только уполномоченных лиц.

22. Система управления документацией включают процессы обеспечения защиты информации по фармаконадзору от потери и разрушения.

Параграф 2. Документация системы качества

23. Все элементы, требования и положения системы качества документируются и систематизируются соответствующим образом в форме письменных руководств и процедур (план по качеству, руководство по качеству и отчеты по качеству).

24. План по качеству определяет основные цели системы качества и процессы, которые направлены для достижения поставленных целей. Процедуры по качеству представляют собой описание установленного порядка выполнения процессов и имеют форму стандартных операционных процедур и других форм рабочих инструкций или руководств. Руководство по качеству определяет область распространения системы качества, процессы системы качества и их взаимосвязь. Отчеты по качеству включают полученные результаты работы системы либо подтверждения выполняемой деятельности.

25. Система качества отражается в следующих документах:

1) документация по организационной структуре и обязанностям персонала;

2) план обучения и отчеты по проведенному обучению;

3) инструкции по соответствию процессов управления;

4) инструкции по критическим процессам фармаконадзора, включая обеспечение непрерывности процесса;

5) индикаторы выполнения процессов, которые используются для постоянного мониторирования надлежащего выполнения функций по фармаконадзору;

6) отчеты по аудиту и последующему аудиту системы качества, включая полученные данные и результаты.

Документация по системе качества также включает:

1) методы мониторирования эффективности функционирования системы качества и , в частности, ее способность выполнения задач системы качества;

2) отчеты по результатам выполненных процедур по фармаконадзору, подтверждающие выполнение всех предусмотренных этапов и действий;

3) документы и отчеты по средствам и оборудованию, включая проверку функциональных свойств, деятельность по квалификации и валидации, которые подтверждают выполнение всех стадий соответствующих требований, протоколов и процедур;

4) отчеты, подтверждающие контроль отклонений от установленной системы качества, принятие корректирующих и предупреждающих мероприятий, оценку эффективности принятых мер.

Параграф 3. Дополнительная документация по системе качества держателя регистрационного удостоверения

26. В дополнение к требуемой документации по системе качества держатель регистрационного удостоверения документирует организационную структуру, определяющую иерархическую взаимосвязь управляющего и контролирующего персонала, а также обязанности и функции персонала, систему управления ресурсами.

Параграф 4. Дополнительная документация по системе качества уполномоченного органа

27. В дополнение к требуемой документации по системе качества, уполномоченный орган документирует организационную структуру, распределение задач всего персонала, а также определяет контактные лица для обеспечения взаимодействия между уполномоченным органом, держателем регистрационного удостоверения и лицами, представляющими информацию по рискам, связанным с лекарственными препаратами.

Глава 7. Критические процессы в фармаконадзоре

28. Критические процессы в фармаконадзоре включают:

1) непрерывный мониторинг профиля безопасности и соотношения польза-риск зарегистрированных лекарственных препаратов;

2) внедрение, реализацию и оценку системы управления рисками с оценкой эффективности мер минимизации риска;

3) процедуры работы с индивидуальными сообщениями о нежелательных реакциях: сбор, обработка, управление, контроль качества, получение недостающих данных,

присвоение номера, классификация, выявление повторных сообщений, оценка и своевременное представление;

4) выявление, изучение и оценка сигналов;

5) разработка, подготовка (включая оценку данных и контроль качества), представление и оценка периодических отчетов по безопасности;

6) выполнение обязательств при вызове уполномоченным органом и представление ответов на запросы уполномоченного органа, включая представление в уполномоченный орган правильной и полной информации;

7) обеспечение взаимодействия между фармаконадзором и системой контроля качества лекарственных препаратов;

8) информирование уполномоченного органа обо всех изменениях в оценке соотношения польза-риск зарегистрированных лекарственных препаратов;

9) информирование медицинских и фармацевтических работников, пациентов обо всех изменениях в оценке соотношения польза-риск с целью обеспечения безопасного и эффективного применения лекарственных препаратов;

10) обеспечение поддержания информации по лекарственному препарату, включая инструкцию по медицинскому применению, в соответствии с современным уровнем научных медицинских знаний, включая сделанные заключения по оценке и рекомендации уполномоченного органа;

11) выполнение всех требуемых действий в случае изменения регистрационного статуса по причине пересмотра профиля безопасности.

29. План обеспечения непрерывности процесса включает:

1) определение событий, которые существенно влияют на персонал организации (предприятия) в целом либо на структуры и процессы фармаконадзора в частности;

2) резервные системы на случай необходимости экстренного обмена информацией внутри организации (предприятия), с другими организациями, распределяющими выполнение функций по фармаконадзору, с другими разработчиками (держателями) регистрационных удостоверений и уполномоченным органом.

Глава 8. Контроль функционирования и эффективности системы фармаконадзора и ее системы качества

30. Методы контроля деятельности и эффективности системы фармаконадзора включают:

1) обзор и анализ системы лицами, осуществляющими управление системой;

2) аудиты;

3) контроль соответствия требованиям;

4) инспекции;

5) оценка эффективности принятых мер по минимизации риска и обеспечения безопасного и эффективного применения лекарственных препаратов.

31. В целях выполнения мониторинга в организации (предприятии) заранее определяются индикаторы, по которым выполняется оценка эффективности функционирования системы фармаконадзора с точки зрения требований системы качества.

32. Аудит системы качества, основанный на оценке риска, выполняется регулярно через определенные интервалы времени с целью подтверждения соответствия установленным требованиям к качеству и определения эффективности. Аудит системы качества включает аудит системы фармакондзора, имеющей интегрированную систему качества. Аудит выполняется специалистами, не вовлеченными в выполнение функций и процедур, подлежащих аудиту. По результатам каждого аудита системы качества и последующего аудита составляется отчет, подлежащий оценке лицами, осуществляющими организацию соответствующих аудируемых процессов. В случае необходимости по результатам аудита предпринимаются корректирующие и предупреждающие мероприятия.

33. Уполномоченный орган обеспечивает мониторинг выполнения держателем регистрационного удостоверения определяемых действующим законодательством функций и обязанностей по фармаконадзору. В число мер по обеспечению мониторинга входит выполнение инспектирования держателя регистрационного удостоверения со стороны уполномоченного органа.

Глава 9. Уполномоченное лицо

Параграф 1. Уполномоченное лицо по фармаконадзору

34. Держатель регистрационного удостоверения назначает и имеет в постоянном распоряжении уполномоченное лицо по фармаконадзору (далее - УЛФ) в Республике Казахстан, обладающее требуемой квалификацией. Держатель регистрационного удостоверения сообщает фамилию и контактную информацию УЛФ в уполномоченную организацию. При изменении данной информации держатель регистрационного удостоверения информирует уполномоченную организацию в срок, устанавливаемый действующим законодательством Республики Казахстан.

35. В каждой системе фармаконадзора обеспечивается наличие только одного УЛФ. Держатель регистрационного удостоверения, в общих или отдельных системах фармаконадзора, использует услуги одного УЛФ или лица в состоянии выполнять функции УЛФ более чем для одной системы фармаконадзора, при условии, что УЛФ в состоянии выполнять все свои обязанности. В дополнение к УЛФ, уполномоченная организация имеет полномочия направлять запрос о назначения контактного лица по фармаконадзору, находящегося на территории Республики Казахстан, подотчетного УЛФ. Контактное лицо, находящееся на территории Республики Казахстан, имеет полномочия действовать как УЛФ.

36. Обязанности УЛФ определяются в должностной инструкции.

37. Держателем регистрационного удостоверения предоставляются УЛФ достаточные полномочия по управлению деятельностью по фармаконадзору и системой качества. Держателем регистрационного удостоверения предоставляется УЛФ доступ к мастер-файлу системы фармаконадзора, а также полномочия по нему и обеспечивается возможность получения информации о любых изменениях в мастер-файле. Полномочия по системе фармаконадзора и мастер-файлу системы фармаконадзора позволяют УЛФ вносить изменения в систему, планы управления рисками, а также в подготовку регулирующих действий в ответ на чрезвычайные ситуации по изменению профиля безопасности.

38. Держателем регистрационного удостоверения обеспечивается наличие всех систем и процессов, позволяющих УЛФ выполнять возложенные на него обязанности. С этой целью держателем регистрационного удостоверения разрабатываются механизмы, при помощи которых УЛФ обеспечивается возможностью получения всей необходимой информацию и доступа ко всем данным, которые ему могут потребоваться:

1) чрезвычайные ситуации по изменениям профиля безопасности и вся другая информация в отношении оценки соотношения польза-риск лекарственных препаратов, на которые распространяется система фармаконадзора;

2) продолжающиеся и закончившиеся клинические исследования (испытания) и прочие исследования (испытания), о которых знает держатель регистрационного удостоверения и которые имеют отношение к безопасности лекарственных препаратов;

3) информация из иных источников, кроме источников держателя регистрационного удостоверения, в частности, источники, с которыми держатель регистрационного удостоверения имеет контрактные договоренности;

4) процедуры фармаконадзора, которые разрабатывает держатель регистрационного удостоверения на каждом уровне с целью обеспечения согласованности и соблюдения требований в пределах организации.

39. УЛФ получает информацию от руководящего персонала по результатам постоянных обзоров системы качества и предпринятым мерам, данные по соответствию требованиям, намеченным аудитам системы фармаконадзора. УЛФ имеет полномочия инициировать аудит в случае необходимости. Руководящий персонал предоставляет УЛФ копию плана корректирующих и предупреждающих мероприятий после каждого аудита, так чтобы УЛФ могло убедиться в принятии соответствующих корректирующих мероприятий.

40. Держателем регистрационного удостоверения обеспечивается возможность получения информации УЛФ из базы данных нежелательных реакций, имеющейся в его распоряжении.

Параграф 2. Квалификация лица, уполномоченного по фармаконадзору в Республике Казахстан

41. УЛФ имеет соответствующие теоретические и практические знания по осуществлению деятельности по фармаконадзору. УЛФ имеет навыки управления системами фармаконадзора, а также проведения экспертизы или имеет доступ к проведению экспертизы в таких областях, как медицина, фармацевтические науки, а также эпидемиология и биостатистика.

42. Держателем регистрационного удостоверения проводится обучение УЛФ в области своей системы фармаконадзора до того, как УЛФ займет должность уполномоченного лица. Обучение и его результаты надлежащим образом документируются.

Параграф 3. Функции лица, уполномоченного по фармаконадзору в Республике Казахстан

43. Квалифицированное лицо, уполномоченное по фармаконадзору в Республике Казахстан, является физическим лицом.

44. УЛФ, назначенное держателем регистрационного удостоверения, имеет соответствующую квалификацию и находится постоянном распоряжении держателя регистрационного удостоверения. На должность УЛФ назначается лицо, проживающее и работающее в Республике Казахстан. УЛФ отвечает за создание и функционирование системы фармаконадзора держателя регистрационного удостоверения и обладает соответствующими полномочиями в отношении мастер-файла системы фармаконадзора для обеспечения и соблюдения требований законодательства Республики Казахстан.

45. В отношении лекарственных препаратов, на которые распространяется система фармаконадзора держателя регистрационного удостоверения, УЛФ осуществляет следующее:

1) выполняет обзор профиля безопасности лекарственных препаратов и чрезвычайных ситуаций по изменению профилей безопасности;

2) владеет полной информацией об условиях и обязанностях, установленных при выдаче регистрационных удостоверений и других обязательствах, имеющих отношение к безопасности или безопасному применению лекарственных препаратов;

3) владеет полной информацией о мерах по минимизации рисков;

4) принимает участие в изучении и утверждении протоколов пострегистрационных исследований безопасности;

5) владеет полной информацией о пострегистрационных исследованиях по безопасности лекарственных препаратов, проведение которых назначено уполномоченным органом, включая результаты таких исследований;

6) дополняет планы управления рисками;

7) обеспечивает выполнение функций по фармаконадзору и предоставляет в уполномоченный орган все документы, имеющие отношение к фармаконадзору, согласно требованиям законодательства Республики, Казахстан и настоящего Стандарта;

8) обеспечивает необходимое качество, включая точность и полноту данных по фармаконадзору, представляемых в уполномоченный орган;

9) предоставляет полные и своевременные ответы на запросы уполномоченного органа о предоставлении дополнительной информации, необходимой для оценки соотношения польза-риск лекарственных препаратов;

10) предоставляет любую информацию, имеющую отношение к оценке соотношения польза-риск в уполномоченный орган или в уполномоченную организацию;

11) оказывает помощь в подготовке уполномоченных мер в ответ на чрезвычайные ситуации безопасности (изменения в рекомендациях по медицинскому применению, срочные ограничения и доведение информации до пациентов и медицинских работников);

12) функционирует в качестве единого контактного лица по фармаконадзору для уполномоченного органа, а также в качестве контактного лица для инспекций по фармаконадзору с обеспечением 24-часового доступа.

46. УЛФ осуществляет контроль функционирования всех аспектов системы фармаконадзора, включая систему качества (стандартные операционные процедуры, контрактные договоренности, операции по базе данных, выполнение требований системы качества, соблюдение требований к представлению данных в части полноты и своевременности, представление периодических отчетов о безопасности, отчетов об аудитах и обучению персонала по фармаконадзору). УЛФ располагает информацией о валидационном статусе базы данных нежелательных реакций на лекарственные препараты, включая все выявленные в ходе валидации недочеты и предпринятые корректирующие действия. УЛФ располагает информацией обо всех существенных изменениях, внесенных в базу данных (изменения, оказывающие, влияние на деятельность фармаконадзора).

УЛФ по мере необходимости делегирует выполнение специфических заданий (осуществление деятельности в качестве экспертов по безопасности определенных лекарственных препаратов), лицам с соответствующей квалификацией и обучением, осуществляя при этом контроль за функционированием всей системы и профилей безопасности всех лекарственных препаратов. Такое делегирование выполняемых функций надлежащим образом документируется.

Глава 10. Специфические процессы системы качества у держателя регистрационного удостоверения в Республике Казахстан

47. Держатель регистрационного удостоверения разрабатывает дополнительные специальные процессы системы качества с целью:

1) предоставления данных о нежелательных реакциях в государственные базы данных Республики Казахстан в пределах сроков, устанавливаемых действующим законодательством Республики Казахстан;

2) сохранения документов, в которых описана система фармаконадзора, в течение не менее 5 лет после прекращения существования системы фармаконадзора, описанной в мастер-файле;

3) сохранения данных по фармаконадзору и документов, имеющих отношение к зарегистрированным лекарственным препаратам в течение не менее 10 лет после прекращения действия удостоверений о государственной регистрации;

4) обновления информации о лекарственных препаратах согласно последним научным знаниям, включая оценку профиля безопасности и соотношения польза-риск, а также рекомендациям, размещенным на веб-портале уполномоченного органа. С этой целью держатель регистрационного удостоверения постоянно осуществляет проверку веб-портала уполномоченного органа на предмет наличия соответствующих изменений в оценке профиля безопасности и соотношения польза-риск, включая изменения в рекомендациях по медицинскому применению и иные меры уполномоченного характера.

48. В течение периода сохранения документации держатель регистрационного удостоверения обеспечивает восстанавливаемость документов.

49. Документы хранятся в электронном формате, при условии надлежащей валидации электронной системы и существования договоренностей по защите системы, доступу и резервному копированию данных. В случае перевода документов из бумажного формата в электронный, в процессе перевода гарантируется сохранение всей информации в оригинальном формате в читаемом виде и обеспечение сохранения читаемости на протяжении всего времени хранения средствами, используемыми для хранения.

50. В случае поглощения другой организацией бизнеса держателя регистрационного удостоверения, все документы передаются и сохраняются в полном объеме.

Глава 11. Требования к системе качества при делегировании держателем регистрационного удостоверения выполняемых функций по фармаконадзору

51. Держатель регистрационного удостоверения по мере необходимости делегирует все или часть своих задач по фармаконадзору, включая функции УЛФ, другой организации или лицу (если к такому лицу применены одинаковые требования, как к организации). При этом выполнение задач и обязанностей по фармаконадзору, обеспечение качества и целостности системы фармаконадзора является задачей держателя регистрационного удостоверения.

52. В случае делегирования определенных задач по фармаконадзору держателем регистрационного удостоверения другой организации, держатель регистрационного удостоверения сохраняет за собой полномочия по применению эффективной системы качества исполнения данных задач. Требования к системе фармаконадзора, определяемые надлежащей практикой фармаконадзора, также применяются к другой организации, которой делегированы задачи.

53. При делегировании задач другой организации держатель регистрационного удостоверения обеспечивает подробное, четкое и постоянно обновляемое документальное оформление контрактных договоренностей между держателем регистрационного удостоверения и другой организацией, с описанием договоренностей по делегированным задачам каждой из сторон. Описание делегированной деятельности и (или) услуг включается в мастер-файл системы фармаконадзора. Другая организация при необходимости подвергается проверкам по усмотрению уполномоченного органа на основании рекомендаций уполномоченной организации.

54. В целях контроля выполнения контрактных договоренностей по фармаконадзору рекомендуется выполнение держателем регистрационного удостоверения регулярных аудитов организаций, которым были делегированы функции по фармаконадзору.

Глава 12. Общие обязанности по фармаконадзору в рамках действующего законодательства Республики Казахстан

55. Уполномоченный орган, уполномоченная организация обеспечивают выполнение задач по фармаконадзору, возлагаемых на них в соответствии с нормативными требованиями. С этой целью уполномоченный орган обеспечивает функционирование системы фармаконадзора, создает и применяет надлежащую эффективную систему качества осуществляемой деятельности по фармаконадзору.

56. Уполномоченный орган сотрудничает с уполномоченными органами других государств с целью постоянного совершенствования системы фармаконадзора и достижения высоких стандартов защиты общественного здоровья.

57. Уполномоченный орган определяет контактные пункты с целью упрощения взаимодействия уполномоченной организации, держателя регистрационного удостоверения и лиц, представляющих информацию по фармаконадзору.

Глава 13. Функции уполномоченного органа, уполномоченной организации

58. Уполномоченным органом по созданию и функционированию системы фармаконадзора, является государственный орган в сфере обращения лекарственных средств и медицинских изделий. Уполномоченный орган обеспечивает внедрение системы фармаконадзора лекарственных препаратов для сбора и оценки информации,

касающейся соотношения польза-риск лекарственных препаратов с осуществлением контроля безопасности каждого лекарственного препарата, зарегистрированного на территории Республики Казахстан.

59. В соответствии со статьями 239 и 261 Кодекса Республики Казахстан "О здоровье народа и системе здравоохранения" (далее – Кодекс) уполномоченной организацией, осуществляющей функции по фармаконадзору является экспертная организация в сфере обращения лекарственных средств и медицинских изделий. Уполномоченная организация осуществляет мониторинг безопасности лекарственных препаратов, находящихся в обращении на рынке Республики Казахстан с целью непрерывной оценки соотношения польза-риск на протяжении всего периода нахождения в обращении лекарственных препаратов, повышения безопасности пациентов и обеспечения защиты здоровья населения. Уполномоченная организация обеспечивает предоставление всех данных по каждой из процедур по фармаконадзору в уполномоченный орган в соответствии с действующим законодательством Республики Казахстан и настоящим Стандартом.

Сноска. Пункт 59 - в редакции приказа и.о. Министра здравоохранения РК от 03.04.2023 № 55 (вводится в действие по истечении десяти календарных дней после дня его первого официального опубликования).

60. Задачи и обязанности уполномоченного органа и уполномоченной организации по фармаконадзору включают сотрудничество с международными организациями по вопросам безопасности лекарственных препаратов и внедрение мер по минимизации риска при принятии соответствующих решений.

61. Уполномоченный орган, уполномоченная организация проводят проверку осуществления держателем регистрационного удостоверения фармаконадзора лекарственных препаратов на территории Республики Казахстан, включая инспекции систем фармаконадзора держателя регистрационного удостоверения.

Глава 14. Планирование готовности к фармаконадзору при экстренных ситуациях в общественном здравоохранении

62. Системы фармаконадзора держателя регистрационного удостоверения и уполномоченного органа, уполномоченной организации адаптируются к экстренным ситуациям в общественном здравоохранении. По мере необходимости обеспечивается разработка планов готовности.

Требования фармаконадзора к экстренным ситуациям в общественном здравоохранении оценивает уполномоченный орган на индивидуальной основе. О требованиях фармаконадзора сообщают держателю регистрационного удостоверения и общественности. Уполномоченный орган обеспечивает публикацию уведомления об экстренных ситуациях на официальном веб-портале.

Глава 15. Мастер-файл системы фармаконадзора

Параграф 1. Структуры и процессы

63. Мастер-файл системы фармаконадзора предназначен для описания системы фармаконадзора и документированного подтверждения ее соответствия требованиям действующего законодательства Республики Казахстан. Мастер-файл позволяет надлежащим образом осуществить планирование и выполнение аудитов системы фармаконадзора держателем регистрационного удостоверения, а также инспектирований уполномоченным органом. Мастер-файл включает обзор системы фармаконадзора держателя регистрационного удостоверения, что позволяет сделать ее общую оценку уполномоченными органами на регистрационном и пострегистрационном этапах.

64. Составление мастер-файла и поддержание информации в нем на актуальном уровне позволяет держателю регистрационного удостоверения и уполномоченному лицу по фармаконадзору:

1) убедиться в том, что система фармаконадзора внедрена согласно требованиям действующего законодательства Республики, Казахстан и настоящего Стандарта;

2) подтвердить соответствие системы действующим требованиям;

3) получить информацию о недостатках системы или выявить несоблюдение требований;

4) получить информацию о рисках или неэффективности выполнения определенных направлений деятельности по фармаконадзору.

65. Использование информации мастер-файла способствует оптимизации процесса надлежащего управления системой, а также совершенствования системы фармаконадзора. Требования к представлению краткого описания системы фармаконадзора держателя регистрационного удостоверения в форме мастер-файла, а также хронология внесения изменений соответствующим органом облегчают планирование и эффективное проведение инспекций уполномоченным органом на основании метода оценки рисков.

Параграф 2. Регистрация и поддержание мастер-файла

66. Мастер-файл системы фармаконадзора находится в пределах Республики Казахстан либо в месте выполнения основной деятельности по фармаконадзору, либо в месте, в котором квалифицированное лицо отвечает за осуществление фармаконадзора, независимо от формата (бумажный или электронный). Уполномоченная организация информируется о месте расположения мастер-файла, а также незамедлительно информируется о любых изменениях в его расположении. Требуемая информация по расположению мастер-файла включает указание физического адреса офиса держателя

регистрационного удостоверения или третьей стороны по контракту. Допускается отличие этого адреса от адреса заявителя (держателя) регистрационного удостоверения (другой офис держателя регистрационного удостоверения) или в случае выполнения основной деятельности третьей стороной по контракту. При определении основного места осуществления деятельности по фармаконадзору держатель регистрационного удостоверения учитывает наиболее значимое местонахождение для системы фармаконадзора в целом. Держатель регистрационного удостоверения имеет соответствующее обоснование принятия решения о расположении мастер-файла. В ситуации, когда основная деятельность осуществляется за пределами Республики Казахстан или невозможно определить основное местонахождение, по умолчанию местонахождением мастер-файла является место осуществления деятельности уполномоченного лица по фармаконадзору.

Параграф 3. Передача обязанностей по мастер-файлу системы фармаконадзора

67. Передача или делегирование обязанностей и деятельности по мастер-файлу системы фармаконадзора оформляется документально и контролируется с целью подтверждения выполнения держателем регистрационного удостоверения своих обязанностей.

Уполномоченное лица по фармаконадзору информируется об изменениях, вносимых в мастер-файл системы фармаконадзора в целях выполнения им полномочий по внесению изменений с целью совершенствования системы.

Типы изменений, о которых незамедлительно информируется уполномоченное лицо по фармаконадзору:

1) изменения в мастер-файле системы фармаконадзора или изменение его местонахождения сообщаются в уполномоченный орган;

2) добавление корректирующих и (или) предупреждающих мероприятий в мастер-файл системы фармаконадзора (по результатам аудитов и инспекций) и управление отклонениями от процессов, указанных в системе управления качеством системы фармаконадзора;

3) изменения информации в мастер-файле, которые удовлетворяют критериям надлежащего контроля системы фармаконадзора (в рамках мощности системы, функционирования и соблюдения требований);

4) изменения в установленной договоренности о представлении мастер-файла системы фармаконадзора в уполномоченный орган.

68. Уполномоченное лицо по фармаконадзору обеспечивает в письменном виде подтверждение его уведомления в отношении следующих изменений:

1) включение лекарственных препаратов в систему фармаконадзора, за которую отвечает уполномоченное лицо в фармаконадзору;

2) передача обязанностей по системе фармаконадзора уполномоченному лицу по фармаконадзору.

Параграф 4. Описание систем фармаконадзора

69. В мастер-файле системы фармаконадзора описывается система фармаконадзора одного или более лекарственных препаратов держателя регистрационного удостоверения. К разным категориям лекарственных препаратов держателя регистрационного удостоверения применяется разная система фармаконадзора. Каждая такая система описывается в отдельном мастер-файле системы фармаконадзора. Данные мастер-файлы охватывают все лекарственные препараты держателя регистрационного удостоверения, на которые выдано удостоверение о государственной регистрации:

1) в случае если у держателя регистрационного удостоверения функционирует более одной системы фармаконадзора (специфические системы фармаконадзора для определенных видов лекарственных препаратов - вакцины, санитарно-гигиеническая продукция) или система фармаконадзора охватывает лекарственные препараты более одного держателя регистрационного удостоверения, представляется один мастер-файл системы фармаконадзора, описывающий каждую систему;

2) держателем регистрационного удостоверения назначается уполномоченное лицо по фармаконадзору, осуществляющее работу по созданию и ведению системы фармаконадзора, описанной в мастер-файле системы фармаконадзора;

3) если одна система фармаконадзора используется несколькими держателями регистрационного удостоверения, каждый держатель регистрационного удостоверения обеспечивает наличие мастер-файла системы фармаконадзора, в котором описана система фармаконадзора выпускаемой им продукции. Держатель регистрационного удостоверения делегирует через письменное соглашение (партнеру по лицензии или субподрядчику) часть или всю деятельность по фармаконадзору. В этом случае мастер-файл системы фармаконадзора держателя регистрационного удостоверения имеет перекрестную ссылку на весь или часть мастер-файла системы фармаконадзора, управляемого системой стороны, которой была делегирована деятельность на основании соглашения о доступе к данной информации о системе со стороны держателя регистрационного удостоверения и уполномоченного органа. Держатель регистрационного удостоверения обеспечивает соответствие содержания ссылочного файла системе фармаконадзора, применимой к лекарственному препарату;

4) в соответствующих случаях в приложении указывается перечень всех мастер-файлов системы фармаконадзора, поддерживаемых одним держателем регистрационного удостоверения. В прилагаемую информацию включаются данные по местонахождению мастер-файла, информация об уполномоченном лице по фармаконадзору и соответствующем лекарственном препарате;

5) в краткой информации, представляемой в уполномоченную организацию, не указывается несколько местонахождений одного мастер-файла системы фармаконадзора;

6) при делегировании деятельности по системе фармаконадзора и ее мастер-файлу держатель регистрационного удостоверения сохраняет за собой полномочия по: системе фармаконадзора; представлению информации о расположении мастер-файла системы фармаконадзора; ведению мастер-файла системы фармаконадзора и его представлении в уполномоченный орган по запросу. Кроме того, предоставляются письменные соглашения с описанием функций и обязанностей по мастер-файлу системы фармаконадзора, его представлению и поддержанию, а также осуществлению фармаконадзора согласно требованиям действующего законодательства Республики Казахстан;

7) при использовании системы фармаконадзора несколькими держателями регистрационного удостоверения рекомендуется согласование партнеров о совместном ведении соответствующих разделов в рамках своих собственных мастер-файлов в системе. О доступности мастер-файла системы фармаконадзора для всех соответствующих держателей регистрационного удостоверения и его представлении в уполномоченную организацию указывается в письменных соглашениях. Держатель регистрационного удостоверения обязан убедиться в выполнении всех соответствующих требований системы фармаконадзора, распространяемой на его продукцию.

Параграф 5. Обязательная информация в мастер-файле системы фармаконадзора

70. Мастер-файл системы фармаконадзора включает соответствующие документы с описанием системы фармаконадзора. Содержание мастер-файла системы фармаконадзора отражает глобальную доступность информации о безопасности лекарственных препаратов, зарегистрированных в Республике Казахстан. Содержание имеет оглавление с целью обеспечения возможности быстро ориентироваться в документе.

71. Раздел мастер-файла об уполномоченном лице по фармаконадзору включает следующую информацию:

1) описание обязанностей, гарантирующих наличие у уполномоченного лица по фармаконадзору соответствующих полномочий по системе фармаконадзора с целью обеспечения, содействия и повышения уровня соответствия требованиям;

2) краткое резюме с ключевой информацией по роли уполномоченного лица по фармаконадзору;

3) контактную информацию по уполномоченному лицу по фармаконадзору. Представленная контактная информация включает фамилию, почтовый адрес, номер телефона, факса, электронную почту и рабочий адрес уполномоченного лица;

4) информацию о применении резервных соглашений в случае отсутствия уполномоченного лица по фармаконадзору.

В случае делегирования определенных задач уполномоченным лицом по фармаконадзору иному исполнителю, перечень делегированных задач включается в приложения с указанием описания делегированной деятельности и кому она была делегирована;

5) описание квалификации уполномоченного лица по фармаконадзору и опыта, имеющего отношение к деятельности по фармаконадзору.

72. Раздел мастер-файла об организационной структуре держателя регистрационного удостоверения предусматривает описание организационной структуры соответствующей системы фармаконадзора держателя регистрационного удостоверения, который содержит четкое представление о задействованной компании, основных отделах фармаконадзора и взаимоотношениях между организациями и структурными единицами, имеющими отношение к выполнению деятельности по фармаконадзору.

73. В данном разделе мастер-файла отображается:

1) организационная структура держателя регистрационного удостоверения, включая указание положения уполномоченного лица по фармаконадзору в организации.

2) месторасположение, в котором осуществляется деятельность по фармаконадзору, включая сбор и оценку индивидуальных сообщений о нежелательных реакциях, ввод сообщений в базу данных по безопасности, подготовку ПОБ, выявление и анализ сигналов, ведение планов управления рисками, управление проведением пред- и пострегистрационными исследованиями (испытаниями) и управление изменениями, вносимыми в информацию о безопасности лекарственного препарата.

74. В соответствующих случаях мастер-файл системы фармаконадзора содержит описание делегируемой деятельности и (или) услуг по выполнению обязательств по фармаконадзору.

75. Информация в разделе включает подтверждение взаимосвязи с другими организационными структурами, а именно соглашения о совместном маркетинге и привлечении подрядчиков к деятельности по фармаконадзору. Предоставляется описание местонахождения и структуры контрактов и соглашений по выполнению деятельности по фармаконадзору. Такое описание представляется в форме перечня (таблицы): участвующие стороны, принятые на себя обязательства, соответствующий лекарственный препарат и территории. Перечень структурируется согласно видам организаций, оказывающих услуги (медицинская информация, аудиторы, провайдеры программ поддержки пациентов, обработка данных по исследованиям), коммерческим соглашениям (дистрибьюторы, партнеры по лицензии, совместный маркетинг) и другим техническим провайдерам (размещение компьютерных систем на серверах провайдера). Индивидуальные контрактные соглашения представляются по запросу

уполномоченного органа или в ходе инспекции и аудита, перечень приводится в приложениях.

76. Мастер-файл системы фармаконадзора содержит копии подписанных соглашений на делегирование значимой деятельности, а именно:

1) оказание услуг по фармаконадзору (уполномоченное лицо по фармаконадзору, ввод данных о безопасности, подготовка ПОБ, представление индивидуальных сообщений о нежелательных реакциях в электронном виде, оценка данных о безопасности);

2) делегирование деятельности по мастер-файлу системы фармаконадзора.

77. В разделе мастер-файла об источниках получения данных о безопасности в описании основных отделов по сбору индивидуальных сообщений о нежелательных реакциях включается информация всех сторон осуществляющих сбор сообщений, получаемых по запросу, и данные спонтанных сообщений о нежелательных реакциях на лекарственные препараты, зарегистрированные на территории Республики Казахстан. В описание включаются места нахождения медицинской информации и дочерние офисы. Эта информация представляется в форме списка с указанием страны, характера деятельности и лекарственного препарата (если данная деятельность зависит от вида лекарственного препарата). Информацию о третьих сторонах (партнеры по лицензии или местные дистрибьюторские (маркетинговые) соглашения) включают в раздел, в котором описаны контракты и соглашения.

78. Источники информации о безопасности содержат текущий список исследований (испытаний), регистров, программ поддержки или наблюдений, спонсируемых держателем регистрационного удостоверения. В списке описывается статус каждого исследования (программы), соответствующая страна, лекарственный препарат и основные цели. Интервенционные и неинтервенционные исследования (испытания) указываются по отдельности согласно действующему веществу лекарственных препаратов. Список содержит все исследования (программы), текущие исследования (программы), а также исследования (программы), завершенные в течение последних двух лет.

79. В разделе мастер-файла о компьютерных системах и базах данных системы фармаконадзора описывается расположение, функциональные возможности и эксплуатация компьютерной системы и базы данных, используемые для получения, верификации, представления информации о безопасности и оценки ее соответствия поставленным задачам.

80. В случае использования ряда компьютерных систем (баз данных) описывается их применимость к деятельности по фармаконадзору таким образом, чтобы был понятен объем компьютеризации в рамках системы фармаконадзора. Описывается статус валидации основных аспектов функциональных возможностей компьютерной системы; а также смена контроля, структура испытаний, резервные процедуры и

архивы электронных данных, важные для соблюдения требований фармаконадзора, описание имеющейся документации. В отношении бумажных систем (при использовании электронной системы для срочного представления индивидуальных сообщений о нежелательных реакциях), описывается управление данными и механизмы, используемые для обеспечения целостности и доступа к данным.

81. Важным компонентом любой системы фармаконадзора является наличие на месте осуществления деятельности письменных стандартных процедур. В разделе 2 настоящего руководства описывается требуемый минимальный набор письменных процедур фармаконадзора. В мастер-файле системы фармаконадзора описывается имеющаяся процедурная документация (ссылки на конкретные стандартные операционные процедуры, руководства), типы данных (тип данных об индивидуальных случаях нежелательных реакций) и указание на способ ведения записей (в частности, база данных по безопасности, бумажные файлы в месте получения).

82. В мастер-файл системы фармаконадзора включается описание процессов, процедур обработки и регистрации данных при выполнении деятельности по фармаконадзору, содержащее следующие аспекты:

1) постоянный мониторинг соотношения польза-риск лекарственного препарата, результат оценки и процесс принятия решения о соответствующих мерах;

2) процесс генерирования, верификации и оценки сигналов; получение выходных данных из баз данных о безопасности, обмен данными с клиническими отделами;

3) система управления рисками и мониторинг результатов внедрения мер минимизации рисков;

4) в случае если в этом процессе задействовано несколько отделов, порядок их взаимодействия определяется письменными процедурами или соглашениями;

5) сбор, верификация, получение последующей информации, оценка и представление информации об индивидуальных случаях нежелательных реакций;

6) в процедурах по данному разделу указывается четкое разграничение локальных и международных видов деятельности;

7) планирование, составление и представление периодических отчетов по безопасности;

8) представление информации о проблемах по безопасности потребителям, медицинским работникам и в уполномоченный орган;

9) внесение изменений по безопасности в инструкцию по медицинскому применению и информацию для пациентов; процедуры охватывают внутренний и внешний обмен данными.

83. По каждому направлению деятельности держатель регистрационного удостоверения предоставляет подтверждение функционирования системы своевременного принятия надлежащих решения и действий.

84. Представляются данные по функционированию других направлений деятельности, подтверждающие наличие надлежащей системы обеспечения качества в системе фармаконадзора. К таким данным относятся функции и обязанности уполномоченного лица по фармаконадзору, реагирование на запросы уполномоченного органа по представлению информации, литературный поиск, контроль изменений в базах данных по безопасности, соглашения об обмене данными по безопасности, архивирование данных о безопасности, аудит фармаконадзора, контроль системы качества и обучение. В ходе обзора используется таблица со всеми процедурными документами фармаконадзора (название и номер).

85. Раздел мастер-файла о применении системы фармаконадзора содержит подтверждение непрерывного мониторинга функционирования системы фармаконадзора, включая контроль основных результатов. Мастер-файл системы фармаконадзора содержит описание методов мониторинга и:

1) описание процедуры оценки правильности представления индивидуальных сообщений о нежелательных реакциях. Представляются рисунки (графики), подтверждающие своевременность представления информации в соответствии с требованиями действующего законодательства Республики Казахстан;

2) описание контрольных показателей, используемых для контроля качества представленной информации и деятельности по фармаконадзору. Относится информация, полученная от уполномоченного органа, в отношении качества представления сообщений о нежелательных реакциях, ПОБ или других представляемых данных;

3) анализ своевременности представления ПОБ в уполномоченный орган (отражают последние данные, используемые держателем регистрационного удостоверения для оценки соблюдения требований);

4) анализ своевременности внесения изменений по безопасности по сравнению с устанавливаемыми конечными сроками, а также дату и описание необходимых изменений по безопасности, которые были выявлены, но еще не были поданы;

5) в соответствующих случаях анализ выполнения обязательств по плану управления рисками или других обязательств, или требований, имеющих отношение к фармаконадзору. Описываются и объясняются цели применения системы фармаконадзора. В приложение к мастер-файлу системы фармаконадзора включается список показателей деятельности;

6) в соответствующих случаях включается список показателей деятельности по фармаконадзору.

86. В разделе мастер-файла по фармаконадзору о системе качества представляется описание системы управления качеством в рамках структуры организации и применения системы качества в фармаконадзоре. Раздел содержит следующую информацию:

1) процедурные документы. Список документально оформленных процедур и процессов, имеющих отношение к деятельности по фармаконадзору с указанием их взаимосвязи с другими функциями и подходами к оценке процедур. В список включают номер документа, название, дату вступления в силу (для всех стандартных операционных процедур, рабочих инструкций, руководств) и описание доступа к документам. Указываются стандартные операционные процедуры, принадлежащие провайдерам услуг и другим третьим сторонам.

2) обучение. Представляется описание управления ресурсами в ходе осуществления деятельности по фармаконадзору:

организационная структура с количеством людей, участвующих в осуществлении деятельности по фармаконадзору, включая ссылку на нахождение квалификационных документов;

список мест нахождения персонала;

краткое описание контекста обучения, включая ссылку на нахождение документов об обучении и инструкции по критическим процессам.

Персонал соответствующим образом обучается по осуществлению деятельности по фармаконадзору. Это касается не только персонала в отделах фармаконадзора, но и лиц , которые получают сообщения о безопасности.

3) аудит. Информация об аудите системы обеспечения качества в системе фармаконадзора включается в мастер-файл системы фармаконадзора. В приложение включают описание метода планирования аудитов системы фармаконадзора и механизмов репортирования, а также текущий список запланированных и завершенных аудитов системы фармаконадзора. Этот список содержит дату, область проведения и состояние завершения аудитов провайдерами услуг, специфические виды деятельности по фармаконадзору или места выполнения функций по фармаконадзору, а также операционные области взаимодействия, имеющие отношение к выполнению обязательств.

Мастер-файл системы фармаконадзора включают комментарии по аудитам, в ходе которых были получены значимые результаты. Это означает, что результаты, которые были оценены как существенные или критические, указываются в перечне проведенных аудитов и предоставляется краткое описание плана корректирующих или предупреждающих действий с конечными сроками исполнения. Указывается ссылка на полный отчет о проведенном аудите, документ с планом корректирующих и предупреждающих мероприятий. Комментарии, корректирующие и предупреждающие мероприятия, указание о нахождении отчета о проведенном аудите включаются в мастер-файл системы фармаконадзора до тех пор, пока не будут в полной мере осуществлены корректирующие и (или) предупреждающие мероприятия, т.е. комментарии удаляются только после того, как будут продемонстрированы достигнутые результаты осуществления корректирующих действий и (или)

представлено подтверждение или подтверждено независимой стороной значительное улучшение системы.

В качестве средства управления системой фармаконадзора и обеспечения основания для проведения аудита или инспекции, в мастер-файле системы фармаконадзора содержится описание процесса регистрации, обработки и устранения, выявленных в системе управления качеством отклонений.

87. В приложение к мастер-файлу системы фармаконадзора содержатся следующие документы:

1) перечень лекарственных препаратов, зарегистрированных держателем регистрационного удостоверения в Республике Казахстан и в других странах, на которые распространяется мастер-файл системы фармаконадзора, включая название лекарственного препарата, международное непатентованное название (МНН) действующего вещества и название страны, в которой действует удостоверение о государственной регистрации, номер удостоверения о государственной регистрации.

Перечень структурируется согласно действующим веществам, и в соответствующих случаях указывается о существовании специфических требований к контролю безопасности лекарственного препарата (введение мер по минимизации рисков, описанных в плане управления рисками).

В случае совместных систем фармаконадзора, включается перечень лекарственных препаратов и держателей регистрационного удостоверения, которые применяют систему фармаконадзора, описанную в мастер-файле системы фармаконадзора с целью подтверждения наличия полного перечня лекарственных препаратов, на которые распространяется мастер-файл системы фармаконадзора;

2) перечень контрактных договоренностей, касающихся делегированной по фармаконадзору деятельности, включая соответствующие лекарственные препараты и территорию.

3) перечень задач, делегированных уполномоченным лицом по фармаконадзору;

4) список всех завершенных за 10-летний период аудитов и список запланированных аудитов;

5) перечень показателей деятельности по фармаконадзору в случаях, когда это применимо;

6) перечень находящихся в ведении держателя регистрационного удостоверения других мастер-файлов системы фармаконадзора, когда это применимо.

Параграф 6. Контроль изменений, версии и архивирование

88. Уполномоченная организация запрашивает информацию о важных изменениях в системе фармаконадзора, но не ограничиваться следующими:

1) изменения в базе данных по безопасности системы фармаконадзора, которые включают изменения в самой базе данных или взаимосвязанных базах данных,

изменения в статусе валидации базы данных, а также изменения в информации о передаваемых или переносимых данных;

2) изменения в оказании значимых услуг по фармаконадзору, особенно если речь идет о важных контрактных договоренностях по представлению данных о безопасности;

3) организационных изменениях, таких как поглощение одной компанией другой, слияние, изменение места осуществления деятельности по фармаконадзору или делегирование (передача) управления мастер-файлом системы фармаконадзора.

89. Поскольку мастер-файл системы фармаконадзора включает перечни лекарственных препаратов и видов деятельности, которые периодически меняются, держателем регистрационного удостоверения применяются системы контроля изменений и разрабатываются надежные способы постоянной осведомленности о соответствующих изменениях с целью надлежащего пересмотра мастер-файла системы фармаконадзора. Помимо этого, изменения, вносимые в мастер-файл системы фармаконадзора, регистрируются таким образом, чтобы в наличии постоянно была история изменений (с указанием даты и контекста изменений). Постоянно обновляемую информацию, такую как перечни лекарственных препаратов и стандартные операционные процедуры или данные по соответствию требованиям, регистрируются через историю изменений, которые включают данные контролируемых систем (электронные системы управления данными или нормативно-правовые базы данных). Таким образом, осуществляется управление замененными версиями документов за пределами текстового наполнения мастер-файла системы фармаконадзора, при условии учета истории изменений и их представления уполномоченному органу по запросу. При существенных или важных описательных изменениях текстового наполнения мастер-файла предусматривается создание новой версии мастер-файла системы фармаконадзора.

90. Держателем регистрационного удостоверения обосновывается выбранный метод и разрабатываются процедуры контроля документации с целью надлежащего управления процессом поддержания мастер-файла системы фармаконадзора. Основной принцип заключается в том, что, представляя собой основание для аудитов и инспекций, мастер-файл системы фармаконадзора содержит описание системы фармаконадзора в текущий момент времени, но оценка функционирования и направленности системы фармаконадзора на предшествующих этапах требует дополнительного ознакомления с системой.

91. При внесении изменений в мастер-файл системы фармаконадзора учитываются совместные системы фармаконадзора и делегированная деятельность по фармаконадзору. Надлежащий контроль изменений предусматривает регистрацию даты и контекста уведомлений уполномоченого органа, уполномоченного лица по фармаконадзору и третьих сторон о вносимых изменениях.

92. Мастер-файл системы фармаконадзора предоставляется в читаемой и доступной форме. Описание процедуры архивирования предоставляется на электронных и (или) печатных носителях мастер-файла системы фармаконадзора.

Параграф 7. Представление мастер-файла системы фармаконадзора

93. Уполномоченное лицо по фармаконадзору обеспечивается постоянным доступом к мастер-файлу системы фармаконадзора. Уполномоченной организации обеспечивается постоянный доступ к мастер-файлу системы фармаконадзора по запросу. Информация в мастер-файле системы фармаконадзора предоставляется исчерпывающей, правильной и отражает действующую систему фармаконадзора в текущий момент времени, что означает обязательное обновление информации мастер-файла, и, в случае необходимости, выполнение пересмотра с учетом полученного опыта, технического и научного прогресса и поправок в нормативные требования (нормы регулирования). Доступ уполномоченному органу, уполномоченной организации к мастер-файлу системы фармаконадзора обеспечивается держателем регистрационного удостоверения в течение не более 7 дней после получения соответствующего запроса.

94. Мастер-файл системы фармаконадзора разрешается предоставлять в электронной форме, при условии представления четко структурированной печатной копии по запросу уполномоченного органа. В любом формате мастер-файл системы фармаконадзора предоставляется в читаемой, полной и доступной форме, обеспечивающей возможность оценки всех документов и прослеживаемость изменений . По мере необходимости требуется ограничение доступа к мастер-файлу системы фармаконадзора с целью осуществления надлежащего контроля его содержания и распределения определенных обязанностей по управлению мастер-файлом системы фармаконадзора (в контексте контроля изменений и архивирования).

Параграф 8. Обязанности

95. Держателем регистрационного удостоверения разрабатывается и внедряется система фармаконадзора с целью контроля и наблюдения за одним или более лекарственным препаратом. Держатель регистрационного удостоверения осуществляет работу по формированию и поддержанию мастер-файла системы фармаконадзора, в котором осуществляется регистрация деятельности по фармаконадзору в отношении одного или более зарегистрированных лекарственных препаратов. Держателем регистрационного удостоверения назначается одно уполномоченное лицо по фармаконадзору, отвечающее за создание и функционирование системы фармаконадзора, описанной в мастер-файле системы.

96. При подаче заявления на государственную регистрацию заявитель имеет в своем распоряжении описание системы фармаконадзора, функционирование которой планируется на территории Республики Казахстан. В ходе оценки заявления на получение разрешения на государственную регистрацию от заявителя требуется с целью ознакомления представление копии мастер-файла системы фармаконадзора.

97. Держатель регистрационного удостоверения осуществляет работу по созданию мастер-файла системы фармаконадзора в Республике Казахстан и по регистрации местонахождения мастер-файла в уполномоченной организации при подаче заявления на государственную регистрацию. В мастер-файле системы фармаконадзора описывается действующая на текущий момент времени подачи заявления система фармаконадзора. Содержится информация о компонентах системы, планируемые к внедрению, но они указываются как запланированные, а не как внедренные или действующие.

98. Работа по созданию, поддержанию и представлению мастер-файла системы фармаконадзора в уполномоченную организацию передается третьей стороне. Допускается делегирование полномочий по поддержанию мастер-файла системы фармаконадзора в действующем и доступном состоянии (постоянный доступ для аудита и инспекции), однако полномочия по обеспечению выполнения данной функции на уровне, соответствующем требованиям действующего законодательства Республики Казахстан на постоянной основе, сохраняется за держателем регистрационного удостоверения.

99. В случае смены уполномоченного лица по фармаконадзору и соответствующей контактной информации, изменения местонахождения мастер-файла системы фармаконадзора, держателем регистрационного удостоверения представляется заявление(-я) в уполномоченную организацию на соответствующие изменения. Держателем регистрационного удостоверения обеспечивается обновление информации об уполномоченном лице по фармаконадзору и адресе нахождения мастер-файла системы фармаконадзора.

100. Уполномоченный орган обеспечивает контроль систем фармаконадзора держателя регистрационного удостоверения. Полный мастер-файл системы фармаконадзора запрашивается в любое время (при возникновении вопросов по системе фармаконадзора держателя регистрационного удостоверения и (или) профиле безопасности лекарственного препарата, или при подготовке к инспекции). Информация об изменениях в краткой информации по системе фармаконадзора или содержании мастер-файла системы фармаконадзора используется в ходе планирования и проведения инспекции.

101. Уполномоченная организация обменивается информацией о системах фармаконадзора держателя регистрационного удостоверения с уполномоченными органами других Государств, сообщая о несоблюдении требований действующего

законодательства Республики Казахстан или настоящего Стандарта, включая несоблюдение требований по мастер-файлу системы фармаконадзора и системе фармаконадзора.

Параграф 9. Доступность мастер-файла системы фармаконадзора

102. Мастер-файл системы фармаконадзора поддерживается в действующем и доступном состоянии для уполномоченного лица по фармаконадзору. Обеспечивается постоянная доступность мастер-файла системы фармаконадзора для инспекций, независимо от получения уведомления.

103. Держателем регистрационного удостоверения поддерживается и представляется по запросу копия мастер-файла системы фармаконадзора. Держатель регистрационного удостоверения обязан предоставить копию мастер-файла не позднее 7 дней после получения запроса из уполномоченной организации. Мастер-файл системы фармаконадзора представляется в читаемом электронном формате или в форме четко структурированной печатной копии.

104. Если один и тот же мастер-файл системы фармаконадзора используется более одним держателем регистрационного удостоверения (в случае использования общей системы фармаконадзора), то предусматриваются меры по доступности соответствующего мастер-файла системы фармаконадзора для каждого из держателей регистрационного удостоверения с целью возможности представления мастер-файла в уполномоченный орган в течение 7 дней после получения запроса.

105. Мастер-файл системы фармаконадзора не запрашивается в ходе проведения оценки новых заявлений на получение государственной регистрации (т.е. до регистрации лекарственного препарата), но запрашивается в особых случаях (в случае внедрения новой системы фармаконадзора или выявлении проблем по безопасности лекарственного препарата, либо выявлении вопросов по соответствию нормативным требованиям по фармаконадзору).

Раздел II. Инспектирование системы фармаконадзора

Глава 16. Общие положения

106. В целях подтверждения соблюдения держателем регистрационного удостоверения требований и выполнения обязательств по фармаконадзору уполномоченная организация проводит инспекции по фармаконадзору держателей регистрационного удостоверения или иных организаций, привлеченных держателем регистрационного удостоверения для выполнения обязательств по фармаконадзору. Инспекции по фармаконадзору проводятся инспекторами, назначаемыми уполномоченным органом, уполномоченными проводить осмотр помещений, знакомиться с материалами, документами и мастер-файлом системы фармаконадзора у

держателя регистрационного удостоверения или иных организаций, привлеченных держателем регистрационного удостоверения для выполнения обязательств по фармаконадзору. Держатель регистрационного удостоверения по требованию уполномоченного органа представляет мастер-файл системы фармаконадзора, который используется для информирования о проведении инспекций.

107. Цели инспекций по фармаконадзору включают:

1) подтверждение наличия у держателя регистрационного удостоверения персонала, систем, а также помещения, средств и оборудования, необходимого для выполнения своих обязательств по фармаконадзору;

2) выявление, оценка, регистрация и информирование инспектируемой стороны о несоответствиях, которые представляют опасность для здоровья населения;

3) использование результатов инспекций в качестве основы для обязательных для держателя регистрационного удостоверения действий, если в этом возникает необходимость.

108. Уполномоченная организация проводит инспекции по фармаконадзору перед регистрацией лекарственных препаратов для проверки соответствия действующей системы фармаконадзора держателя регистрационного удостоверения требованиям действующего законодательства Республики Казахстан и настоящего Стандарта. Уполномоченный орган осуществляет взаимодействие по обмену информацией в части инспекций, которые планируются, и результатов инспекций, которые уже проведены.

109. Программы инспекций по фармаконадзору включают плановые инспекции в соответствии с основанным на рисках подходе и внеплановые инспекции, осуществляемые с целью оценки предполагаемых несоответствий или потенциальных рисков, которые оказывают влияние на выполнение функций по фармаконадзору конкретного лекарственного препарата.

110. Результаты инспекции предоставляются инспектируемому субъекту, который получает возможность высказать свои комментарии по выявленному несоблюдению требований действующего законодательства Республики Казахстан и настоящего Стандарта. Держатель регистрационного удостоверения своевременно устраняет выявленное несоответствие, разработав и внедрив план корректирующих и предупреждающих мероприятий.

111. В случае выявления в результате инспекции несоблюдения держателем регистрационного удостоверения обязательств по фармаконадзору, уполномоченный орган информирует другие государства о выявленном нарушении. В случае необходимости, уполномоченный орган принимает меры по применению к держателю регистрационного удостоверения эффективных, соразмерных и сдерживающих наказаний. Информация о проведении и результатах инспекции, последующем контроле и оценке последствий в рамках фармаконадзора, размещается на веб-портале уполномоченного органа.

Глава 17. Структуры, процессы и типы инспекций

Параграф 1. Инспекции системы фармаконадзора в целом и по отдельным лекарственным препаратам

112. Инспекции в рамках системы фармаконадзора направлены на оценку и анализ имеющихся процедур, систем, персонала, помещений и оборудования, определения их соответствия обязательствам по фармаконадзору, установленным действующим законодательством Республики Казахстан и настоящим Стандартом. В ходе выполнения данного анализа используются конкретные примеры лекарственных препаратов для демонстрации и проверки работы системы фармаконадзора.

113. Инспекции, направленные на оценку выполнения функций по фармаконадзору в отношении определенного лекарственного препарата, направлены на оценку и анализ мероприятий и документации, связанной с конкретным лекарственным препаратом. Определенные аспекты общей системы фармаконадзора, используемые при выполнении функций в отношении инспектируемого лекарственного препарата, подлежат оценке в рамках инспекции по фармаконадзору, связанной с лекарственным препаратом.

Параграф 2. Плановые и внеплановые инспекции по фармаконадзору

114. Плановые инспекции по фармаконадзору выполняются в соответствии с предварительно составленной программой инспекции. В целях оптимизации планирования мероприятий по контролю функционирования системы фармаконадзора рекомендуется применять подход, основанный на оценке потенциальных рисков невыполнения соответствующих обязательств. Плановые инспекции представляют собой системные инспекции, но допускается возможность выбора одного или нескольких конкретных лекарственных препаратов в качестве примеров для проверки функционирования системы фармаконадзора и получения практического доказательства ее эффективного функционирования и соответствия требованиям действующего законодательства Республики Казахстан и настоящего Стандарта. В программу стандартной инспекции включается оценка состояния системы по конкретным проблемам, выявленными экспертами.

115. Внеплановые инспекции системы фармаконадзора проводятся в случае выявления инициирующего фактора (системной проблемы) и при этом инспекция рассматривается как наиболее оптимальный способ изучения и оценки выявленной проблемы.

Внеплановые инспекции направлены на оценку конкретных процессов фармаконадзора или включают в себя изучение выявленной проблемы (вопросов) и их влияния на конкретный лекарственный препарат. В определенных случаях, согласно

выявленной инициирующей проблеме, выполняются инспекции с полной оценкой системы фармаконадзора.

Внеплановые инспекции выполняются в случае выявления одного или нескольких из нижеуказанных инициирующих факторов:

1) в отношении соотношения польза-риск лекарственного препарата:

изменение соотношения польза-риск, если представляется необходимым дальнейшая оценка системы путем проведения инспекции;

задержка в выполнении, либо ненадлежащее выполнение процедуры выявления риска или информирования об изменении соотношения польза-риск, либо невыполнение данной процедуры;

представление информации по проблемам фармаконадзора в средства массовой информации без предварительного или одновременного уведомления уполномоченного органа;

несоблюдение требований действующего законодательства Республики Казахстан и настоящего Стандарта или обязательств по обеспечению безопасности лекарственного препарата, выявленных в ходе мониторинга деятельности по фармаконадзору уполномоченным органом;

приостановление или изъятие лекарственного препарата без предварительного уведомления уполномоченного органа;

2) обязательства по представлению информации (срочные и периодические):

задержка либо упущения в представлении информации по безопасности в соответствии с требованиями действующего законодательства Республики Казахстан и настоящего Стандарта;

низкое качество либо неполнота представляемой информации;

несоответствия между представляемой информацией и другими источниками информации;

3) запросы от уполномоченного органа, уполномоченной организации:

отказ от представления запрашиваемой информации или данных в сроки, указанные уполномоченным органом;

низкое качество или ненадлежащее представление данных по запросам от уполномоченного органа о представлении информации;

4) выполнение обязательств:

озабоченность по поводу состояния или выполнения обязательств в рамках плана по управлению рисками;

задержки или невыполнение конкретных обязательств, касающихся мониторинга безопасности продукции, выявленных во время выдачи удостоверения о государственной регистрации;

низкое качество отчетов, запрошенных в качестве конкретных обязательств;

5) инспекции:

задержки во внедрении или ненадлежащее выполнение корректирующих и предупреждающих мероприятий;

информация о несоблюдении требований действующего законодательства Республики Казахстан и настоящего Стандарта или обязательств по обеспечению безопасности лекарственного препарата, полученная при выполнении других видов инспекций (Надлежащая клиническая практика (GCP), Надлежащая производственная практика (GMP), Надлежащая лабораторная практика (GLP), Надлежащая аптечная практика (GPP) и Надлежащая дистрибьюторская практика (GDP);

проверка информации о выявлении несоответствий системы, полученной от уполномоченных органов других стран;

6) прочее:

проблемы, выявленные при рассмотрении мастер-файла системы фармаконадзора;

другие источники информации или жалобы.

Параграф 3. Дорегистрационные и пострегистрационные инспекции

116. Дорегистрационные инспекции системы фармаконадзора выполняются до выдачи регистрационного удостоверения. Целью данных инспекций является изучение функционирующей или планируемой системы фармаконадзора, согласно представленного заявителем описания системы.

Дорегистрационные инспекции системы фармаконадзора не являются обязательными, но требуются при определенных обстоятельствах. Принципы запроса о проведении инспекции до регистрации определяются заранее и не являются причиной необоснованного инспектирования, ведущего к задержке выдачи удостоверения о государственной регистрации. При рассмотрении целесообразности и обоснованности выполнения дорегистрационных инспекций учитываются следующие факторы:

1) заявитель ранее не работал с имеющейся системой фармаконадзора на территории Республики Казахстан или находится на стадии создания новой системы фармаконадзора;

2) наличие информации (в частности, истории предшествующих инспекций либо уведомления (информации) о несоответствии, полученная от уполномоченных органов других стран) в отношении того, что держатель регистрационного удостоверения имеет нарекания по выполнению требований к системе фармаконадзора. Если у держателя регистрационного удостоверения имеется история серьезных и (или) постоянных несоответствий системы фармаконадзора действующим требованиям, то дорегистрационная инспекция системы фармаконадзора является одним из механизмов подтверждения того, что система фармаконадзора соответствующим образом исправлена (усовершенствована) до выдачи нового удостоверения о государственной регистрации;

3) в связи с конкретными проблемами, касающимися безопасности определенных лекарственных препаратов, предусматривается необходимость оценки возможностей со стороны держателя регистрационного удостоверения в отношении:

реализации мероприятий по минимизации рисков, связанных с конкретным лекарственным препаратом;

надлежащего выполнения особых требований по обеспечению безопасности применения лекарственных препаратов; или

надлежащего выполнения процедур в рамках рутинного фармаконадзора лекарственного препарата, вызывающего опасения в отношении профиля безопасности.

Принятие решения по выполнению дорегистрационной инспекции включает оценку рисков с комплексной оценкой вопросов, касающихся конкретных лекарственных препаратов и системы фармаконадзора.

117. В случае если в результате дорегистрационной инспекции системы фармаконадзора возникает обеспокоенность по поводу способности держателя регистрационного удостоверения выполнять требования к системе фармаконадзора, установленных действующим законодательством Республики Казахстан и настоящим Стандартом, уполномоченный орган рекомендует следующие меры:

1) отказ в выдаче удостоверения о государственной регистрации;

2) выполнение повторной инспекции до выдачи удостоверения о государственной регистрации с целью подтверждения устранения критических несоответствий и выполнения рекомендаций;

3) выдача удостоверения о государственной регистрации с рекомендацией проведения инспекции системы фармаконадзора на раннем пострегистрационном этапе

.

118. Пострегистрационные инспекции системы фармаконадзора проводятся после выдачи удостоверения о государственной регистрации и предназначены для оценки выполнения держателем регистрационного удостоверения обязательства по фармаконадзору.

Параграф 4. Объявленные и внезапные инспекции

119. Большая часть инспекций системы фармаконадзора являются объявленными, что предполагает получение инспектируемой стороной уведомления о необходимости обеспечения присутствия соответствующих лиц во время проведения инспекции. В ряде случаев целесообразным является проведение внезапных инспекций либо выполнение уведомления инспектируемой стороны накануне проведения инспекции (если объявление ставит под угрозу цели инспекции или если инспекция проводится в сжатые сроки по безотлагательным причинам, связанным с угрозой безопасности).

Параграф 5. Повторные и дистанционные инспекции

120. Повторная инспекция проводится на регулярной основе в рамках программы плановых инспекций системы фармаконадзора. Оцениваются факторы риска с целью определения приоритетов повторных инспекций. Повторная инспекция на раннем этапе проводится в том случае, если выявлено значительное число несоответствий и требуется подтверждение надлежащего выполнения действий и мероприятий, направленных на устранение замечаний и оценки постоянного выполнения обязательств и соблюдения требований к системе фармаконадзора, в том числе оценки изменений в системе фармаконадзора. Повторная инспекция на раннем этапе также целесообразна вскоре после выполнения предыдущей инспекции в случае наличия информации о невыполнении инспектируемой стороной надлежащих корректирующих и предупреждающих мероприятий по предписанию более ранней инспекции.

121. Дистанционные инспекции — это инспекции системы фармаконадзора, проводимые инспекторами, вне территории помещений держателя регистрационного удостоверения либо иной организации, которой делегировано выполнений функций по фармаконадзору. Для проведения данной инспекции используются средства связи, такие как Интернет или телефон. Подобный тип инспекций используется в случае возникновения логистических трудностей в проведении инспекции на месте во время исключительных обстоятельств. Решение о проведении дистанционной инспекции по усмотрению инспекторов подлежит согласованию с уполномоченным органом, выдающим поручение на проведение инспекции. Логистические аспекты дистанционной инспекции согласовываются с держателем регистрационного удостоверения. В случае, если в ходе выполнения дистанционной инспекции выявляются вопросы, требующие выполнения оценки системы фармаконадзора непосредственно на месте их осуществления, принимается решение о проведении инспекции с выездом на место инспектирования.

Глава 18. Планирование инспекций

122. Планирование инспекций систем фармаконадзора основывается на системном подходе, ориентированном на оценку рисков, с целью оптимального использования ресурсов в рамках осуществляемой деятельности по контролю и обеспечению высокого уровня защиты здоровья населения. Подход к планированию инспекций, основанный на рисках, позволяет определить частоту, направленность и объем инспектирования инспекций по фармаконадзору.

123. При составлении программ инспекций систем фармаконадзора уполномоченным органом принимаются во внимание следующие факторы:

1) факторы, связанные с инспекцией:

история выявления несоответствий по результатам предыдущих инспекций фармаконадзора или других типов инспекций (GCP, GMP, GLP, GPP и GDP);

дата повторной инспекции, рекомендованная инспекторами или экспертами в результате предыдущей инспекции;

2) факторы, связанные с лекарственными препаратами:

регистрация лекарственного препарата, для которого назначены дополнительные мероприятия по фармаконадзору или мероприятия, направленные на минимизацию рисков;

регистрация лекарственного препарата, для которого назначено проведение пострегистрационных исследований по безопасности или назначен дополнительный мониторинг;

регистрация и поставка лекарственного препарата с большим объемом продаж, т.е. потенциально значимым воздействием на большую популяцию пациентов;

лекарственный препарат, не имеющий достаточного количества альтернатив на рынке Республики Казахстан;

3) факторы, связанные с держателем регистрационного удостоверения:

держатель регистрационного удостоверения, никогда не подвергавшийся инспекции системы фармаконадзора;

держатель регистрационного удостоверения, имеющий в обращении на рынке Республики Казахстан множество лекарственных препаратов;

держатель регистрационного удостоверения, ранее не имевший удостоверений о государственной регистрации на территории Республики Казахстан;

негативная информация в отношении выполнения требований законодательства и (или) проблем по безопасности лекарственных препаратов, полученная со стороны уполномоченного органа Республики Казахстан и иных стран, а также уполномоченных органов в других областях регулирования обращения лекарственных препаратов (т.е. GCP, GMP, GLP, GPP и GDP);

изменения в организационной структуре держателя регистрационного удостоверения, такие как слияния и поглощения;

4) факторы, связанные с системой фармаконадзора:

держатель регистрационного удостоверения, имеющий субподрядную организацию по осуществлению деятельности по фармаконадзору (в части функций УЛФ в Республике Казахстан, представления отчетов по безопасности) и (или) несколько организаций, привлеченных для осуществления мероприятий по фармаконадзору;

замена УЛФ с момента последней инспекции;

изменения в базе данных по безопасности лекарственных препаратов, включающие в себя изменение самой базы данных или взаимосвязанных баз данных, статус валидации базы данных и информации о переданных или перенесенных данных;

изменения в договорных отношениях с поставщиками услуг по фармаконадзору или мест выполнения функций по фармаконадзору;

делегирование или передача управления мастер-файлом системы фармаконадзора.

124. Уполномоченный орган, уполномоченная организация запрашивают требуемую информацию у держателя регистрационного удостоверения в целях планирования инспекции на основании подхода по оценке рисков, в случае если на момент планирования она не является доступной.

Глава 19. Инспектируемые объекты

125. Любая сторона, осуществляющая мероприятия по фармаконадзору полностью или частично, от имени держателя регистрационного удостоверения либо совместно с ним, подвергается инспекции на подтверждение способности надлежащего выполнения обязательств и соблюдения требований действующего законодательства Республики Казахстан по фармаконадзору держателя регистрационного удостоверения. Объекты для инспектирования располагаются на территории Республики Казахстан либо за ее пределами. Инспекции объектов за пределами Республики Казахстан являются уместными, если главный центр фармаконадзора, базы данных и (или) выполняемая деятельность по фармаконадзору находятся за пределами Республики Казахстан. Тип и количество инспектируемых объектов выбираются соответствующим образом с целью гарантирования достижения ключевых целей инспекции.

126. Объем инспекции зависит от целей инспекции, от охвата предыдущими инспекциями уполномоченной организацией и от типа инспекции. При подготовке объема инспекции учитывается:

1) информация, представленная в мастер-файле системы фармаконадзора;

2) информация о функционировании системы фармаконадзора (наличие у уполномоченного органа данных о соответствии системы фармаконадзора);

3) конкретные факторы инициирования инспекции (п 4).

Глава 20. Стандартные инспекции фармаконадзора

127. В процессе стандартных инспекций системы фармаконадзора проверяется соблюдение нормативных требований (норм регулирования) по фармаконадзору и настоящему Стандарту. В случаях если это применимо, инспектирование включает оценку следующих элементов системы:

1) процедуры работы с индивидуальными сообщениями о нежелательных реакциях на лекарственный препарат (ИСНР):

сбор, получение и обмен сообщениями, полученными от источников всех видов, объектов и организаций в рамках системы фармаконадзора, в том числе от организаций , выполняющих на контрактной основе обязательства по фармаконадзору для держателя регистрационного удостоверения и иных подразделений организации, не относящихся к системе фармаконадзора;

оценка, в том числе механизмы получения и процедура регистрации оценки лиц, представивших сообщения; используемая терминология; оценка серьезности, ожидаемости и причинно-следственной связи;

регистрация результатов последующего наблюдения и исходов (исход в случаях воздействия лекарственного препарата на плод в период беременности и медицинское подтверждение сообщений, полученных со стороны пациентов);

выполнение требований действующего законодательства Республики Казахстан по представлению различных типов ИСНР в соответствующие компетентные органы;

ведение документации и архивирование ИСНР;

2) периодические отчеты по безопасности (ПОБ) (если применимо):

полнота и достоверность включенных данных, обоснованность решений, относящихся к данным, которые не включены;

решение вопросов по изменению профиля безопасности, представление соответствующих анализов и мер;

оформление в соответствии с требованиями законодательства;

своевременность представления;

3) непрерывная оценка профиля безопасности:

использование всех источников информации для обнаружения сигнала;

правильное применение методологии анализа информации;

соответствие процедур расследования и последующих действий (внедрение рекомендаций после анализа данных);

реализация плана управления рисками или других обязательств;

своевременное выявление и представление полных и точных данных уполномоченному органу, а именно ответ на конкретные запросы данных;

включение утвержденных изменений в сообщения, касающихся безопасности, и информацию о лекарственном препарате;

4) интервенционные (при необходимости) и неинтервенционные клинические исследования (испытания):

представление сообщений о подозреваемых серьезных неожиданных нежелательных реакциях в соответствии с требованиями действующего законодательства Республики Казахстан;

получение, регистрация и оценка случаев нежелательных реакций, выявленных в ходе интервенционных и неинтервенционных клинических исследований (испытаний);

представление результатов исследования (испытания) и соответствующей информации по безопасности лекарственных препаратов в форме отчетов согласно требованиям действующего законодательства Республики, Казахстан;

соответствующий выбор справочной информации по безопасности, поддержание актуального уровня информации в брошюрах исследователя или информации о безопасности для пациента;

включение данных исследования (испытания) в текущую оценку профиля безопасности лекарственного препарата;

5) процедуры системы фармаконадзора:

роли и обязанности УЛФ (доступ к системе качества фармаконадзора, мастер-файлу системы фармаконадзора, показателям эффективности и индикаторам системы, отчетам по аудитам и инспекциям) и способность принимать меры по улучшению соответствия;

роли и обязанности держателя регистрационного удостоверения в отношении системы фармаконадзора;

точность, полнота и поддержание актуального уровня информации в мастер-файле системы фармаконадзора;

качество и соответствие уровня подготовки, квалификации и опыта персонала;

охват и соответствие системы качества в отношении системы фармаконадзора, в том числе выполнение процессов контроля качества и обеспечения качества;

пригодность используемых компьютеризированных систем для выполнения конкретных функций;

договоры и соглашения со всеми участвующими сторонами, соответствующим образом отражающие обязанности и мероприятия по выполнению фармаконадзора и надлежащее их выполнение.

Инспекция включает и оценку соответствия осуществляемых мер по минимизации рисков установленным требованиям.

Глава 21. Внеплановые инспекции

128. Объем внеплановой инспекции зависит от причин ее назначения. В число оцениваемых аспектов системы входят перечисленные выше параметры, и:

1) вовлечение и информированность УЛФ по вопросам, связанным с конкретным лекарственным препаратом;

2) углубленное изучение процессов, процедур принятия решений, выполнения информирования и реализации мер, связанных с конкретным фактором инициирования инспекции и (или) лекарственным препаратом.

Глава 22. Повторные инспекции

129. Определяя объемы работ по выполнению повторной инспекции, учитываются следующие аспекты:

1) анализ состояния системы и (или) плана корректирующих и предупреждающих мероприятий, разработанный по результатам предыдущей инспекции фармаконадзора;

2) анализ значительных изменений, внесенных в систему фармаконадзора со времени последней инспекции фармаконадзора (изменение базы данных

фармаконадзора, слияния или поглощения компании, значительных изменений в договорных видах деятельности, замена УЛФ);

3) анализ процессов (или) вопросов в отношении конкретного лекарственного препарата, выявленных в результате оценки информации, представленной держателем регистрационного удостоверения или не включенных в объем инспектирования предыдущей инспекцией.

130. Объем повторной инспекции определяется результатами предшествующих инспекций и расширяется с учетом ряда факторов (времени от даты проведения предшествующей инспекции, объема предшествующей инспекции, если это применимо).

Глава 23. Процесс инспекции

131. Инспекции фармаконадзора планируют, координируют, проводят, представляют отчеты о них, контролируют выполнение замечаний и документируют в соответствии с процедурами инспекций, выполняемых на территории Республики Казахстан.

132. Процедуры по инспекциям фармаконадзора систем фармаконадзора включают следующие процессы:

1) обмен информацией;

2) планирование инспекций;

3) дорегистрационные инспекции;

4) координация инспекций систем фармаконадзора в Республике Казахстан;

5) координация инспекций третьей страны (в том числе инспекций подрядчиков в третьих странах);

6) подготовка инспекций систем фармаконадзора;

7) проведение инспекций систем фармаконадзора;

8) отчетность по инспекциям систем фармаконадзора и последующий контроль;

9) информирование и приоритетность инспекций фармаконадзора и полученных результатов;

10) ведение учета и архивирования документов, полученных в результате инспекций систем фармаконадзора;

11) внезапные инспекции;

12) санкции и уполномоченные (принудительные) меры в случае серьезного несоблюдения требований действующего законодательства Республики Казахстан и настоящего Стандарта;

13) рекомендации по подготовке инспекторов, выполняющих инспекции систем фармаконадзора, и обмену опытом работы.

133. По мере необходимости обеспечивается разработка новых процедур.

Глава 24. Контроль исполнения замечаний инспекции, действия и санкции уполномоченного органа

134. В случае выявления в ходе выполнения инспекции несоблюдения обязательств по фармаконадзору, требуется установление последующего контроля до полного выполнения плана корректирующих и предупреждающих мероприятий. Учитываются перечисленные ниже методы контроля:

1) анализ плана корректирующих и предупреждающих мероприятий держателя регистрационного удостоверения;

2) анализ периодических отчетов о ходе работ в случае необходимости;

3) повторная инспекция для оценки надлежащего выполнения плана корректирующих и предупреждающих мероприятий;

4) запрос о представлении ранее не представленных данных; представлении изменений (в информацию о лекарственном препарате); представлении анализа влияния (результат анализа ранее не включенных в анализ данных при выполнении процедуры выявления сигнала);

5) запрос о выполнении надлежащего информирования, включая внесение изменений в информацию, представляемую в рамках маркетинговой деятельности, и (или) рекламную информацию;

6) запрос о встрече с держателем регистрационного удостоверения с целью обсуждения выявленных недостатков (несоответствий) и их влияния на план мероприятий;

7) передача результатов инспекции другим уполномоченным органам;

8) другие действия, связанные с лекарственным препаратом, в зависимости от влияния недостатков (несоответствий) и результатов последующих действий (отзывы или действия, связанные с выдачей регистрационного удостоверения или разрешения на проведение клинических испытаний).

135. Согласно законодательству Республики Казахстан, в целях охраны здоровья населения, уполномоченный орган обеспечивает выполнение держателем регистрационного удостоверения обязательств по фармаконадзору. В случае обнаружения несоблюдения требований или невыполнения обязательств по фармаконадзору, предпринимаемые действия определяются по каждому конкретному случаю отдельно. Выбор предпринимаемых действий зависит от потенциального негативного влияния несоответствий (несоблюдения) на здоровье населения, но любой случай несоответствий (несоблюдения) учитывается при применении принудительных мер. Уполномоченный орган предпринимает необходимые меры для применения к держателю регистрационного удостоверения эффективных, соразмерных и сдерживающих санкций.

136. В случае несоблюдения, принимаются одна или несколько нижеуказанных мер:

1) обучение и содействие: уполномоченная организация обеспечивает коммуникацию с представителями держателя регистрационного удостоверения (на собрании) с целью обобщения выявленных несоответствий, разъяснения законодательных требований и ожиданий уполномоченного органа, рассмотрения корректирующих и предупреждающих мероприятий, предлагаемых держателем регистрационного удостоверения;

2) представление информации уполномоченным органам других стран в рамках договоренностей по обеспечению конфиденциальности;

3) инспекция: инспектирование держателей регистрационного удостоверения, не соблюдающих обязательства (не выполняющих требования), проводится с целью определения степени несоблюдения (невыполнения) действующего законодательства Республики Казахстан и в последующем с целью подтверждения соблюдения (выполнения) законодательных требований;

4) письмо-предупреждение, заявление о несоблюдении (невыполнении) или уведомление о нарушении: эти документы выдаются уполномоченным органом с указанием нарушенного законодательного документа или руководства с целью напомнить держателю регистрационного удостоверения о его обязательствах по фармаконадзору или предпринимаемых держателем регистрационного удостоверения мерах, сроков, установленных для устранения несоответствий (нарушений), чтобы предотвратить дальнейшие несоответствия (нарушения);

5) уполномоченный орган опубликовывает списки держателей регистрационного удостоверения, серьезно или постоянно нарушающих требования действующего законодательства Республики Казахстан по фармаконадзору;

6) действия в отношении удостоверения о государственной регистрации или заявления на государственную регистрацию, как правило:

экстренное введение ограничений, связанных с профилем безопасности лекарственного препарата;

приостановка или аннулирование удостоверения о государственной регистрации;

приостановка рассмотрения новых заявлений на получение удостоверения о государственной регистрации до реализации корректирующих и предупреждающих мероприятий;

назначение дорегистрационных инспекций системы фармаконадзора;

7) отзывы лекарственных препаратов (в случае, если в информацию о лекарственном препарате не включены очень важные предупреждения по безопасности);

8) действия, связанные с маркетинговой или рекламной информацией;

9) внесение поправок в протоколы или приостановка клинических исследований (испытаний) в случае выявления изменений профиля безопасности конкретного лекарственного препарата;

10) административные штрафы, как правило, фиксированные или основанные на прибыли компании штрафы, или взимаемые ежедневно.

Глава 25. Квалификация и обучение инспекторов

137. Инспектора, участвующие в проведении инспекции систем фармаконадзора, являются специалистами уполномоченного органа, или уполномоченной организации. Назначение инспекторов основывается на их опыте и минимальных требованиях, определенных уполномоченным органом. Инспектора проходят обучение в объеме, необходимом для обеспечения их компетентности в областях, необходимых для подготовки и проведения инспекций и отчета о них. Инспектора проходят обучение процессам и требованиям фармаконадзора таким образом, чтобы иметь способность, в случае если не располагают соответствующим опытом, оценить различные аспекты системы фармаконадзора.

138. Качество процесса инспекции системы фармаконадзора регулируется уполномоченным органом, входит в число вопросов, на которые распространяется система качества системы фармаконадзора уполномоченного органа и подлежит аудиту .

Глава 26. Сотрудничество в рамках фармаконадзора

139. Уполномоченный орган сотрудничает с целью облегчения обмена информацией по инспекциям системы фармаконадзора, в частности:

1) информацией об инспекциях, запланированных и проведенных уполномочеными органами других стран с целью оптимизации использования инспекционных ресурсов;

2) информацией об объеме инспекции с тем, чтобы наметить будущие инспекции;

3) информацией о результатах инспекции, в частности в том случае, когда результатом является выявление факта невыполнения держателем регистрационного удостоверения требований действующего законодательства Республики Казахстан по фармаконадзору и настоящего Стандарта. Уполномоченный орган обменивается информацией о критических и (или) существенных выявленных недостатках и кратком изложении корректирующих и предупреждающих мероприятий и их дальнейшим контролем.

Глава 27. Роль держателя регистрационного удостоверения и инспекционные сборы

140. Держатель регистрационного удостоверения, имеющий зарегистрированные на территории Республики Казахстан лекарственные препараты, подлежит инспекции системы фармаконадзора.

Держатель регистрационного удостоверения:

1) всегда готов к инспекции, так как инспекции бывают внезапными;

2) ведет и представляет по требованию инспекторов не позднее чем через 7 календарных дней после получения запроса, мастер-файл системы фармаконадзора;

3) гарантирует получение согласия до начала инспекции на проведение инспекции от объектов, выбранных для инспекции, к которым относятся организации, выполняющие функции по фармаконадзору на контрактной основе по договору с держателем регистрационного удостоверения;

4) предоставляет инспекторам любую информацию и (или) документацию, необходимую для подготовки к инспекции в установленные сроки или во время проведения инспекции;

5) гарантирует присутствие во время инспекции соответствующего персонала, участвующего в деятельности по фармаконадзору или взаимосвязанной деятельности, с целью представления разъяснений по возникающим вопросам;

6) гарантирует надлежащее и своевременное выполнение планов корректирующих и предупреждающих мероприятий для устранения выявленных во время инспекции недостатков (несоответствий) с установлением приоритетов по критическим и (или) существенным недостаткам (несоответствиям).

141. Сбор за проведение инспекции взимается согласно регулированию вопроса взимания сборов за выполнение инспекции в рамках действующего законодательства Республики Казахстан.

Раздел III. Аудит системы фармаконадзора

Глава 28. Структуры и процессы

Параграф 1. Аудит системы фармаконадзора и его цели

142. Целью проведения аудита системы фармаконадзора является подтверждение соответствия и эффективности внедрения и функционирования системы фармаконадзора, путем анализа и оценки объективных фактов, включая систему качества системы фармаконадзора.

143. Аудит представляет собой систематический, упорядоченный, независимый и документированный процесс получения и объективной оценки фактов, характеризующих работу системы фармаконадзора, с целью определения степени выполнения критериев аудита, способствующих улучшению процессов управления рисками, контроля и управления процессами. Аудиторские факты состоят из записей, документальных подтверждений или иной информации, имеющей отношение к критериям аудита и поддающейся проверке. Критерии аудита отражают стандарты выполнения и контроля деятельности, по отношению к которым выполняется оценка проверяемой стороны и ее деятельности. Применительно к системе фармаконадзора критерии аудита отражают требования, предъявляемые к системе фармаконадзора, в

том числе его системе качества, выполняемых процедур по фармаконадзору, определяемых требованиями действующего законодательства Республики Казахстан по фармаконадзору и настоящего Стандарта.

144. Основанный на рисках подход к аудитам системы фармаконадзора является подход, использующий методы определения области риска. Под риском понимается вероятность наступления события, оказывающая влияние на достижение поставленных целей с учетом серьезности его последствий и (или) вероятности не обнаружения другими методами. Основанный на риске подход к аудитам ориентирован на области самого высокого риска для системы фармаконадзора организации, в том числе системы качества системы фармаконадзора. В контексте фармаконадзора, первостепенное значение имеет риск причинения вреда здоровью населения. Риск оценивается на следующих этапах:

1) планирование аудита на стратегическом уровне, результатом которого является стратегия аудита (долгосрочный подход), утверждаемая высшим руководством;

2) планирование аудита на тактическом уровне, результатом которого является программа аудита, установление целей аудита, а также области распространения аудита;

3) планирование аудита на оперативном уровне, результатом которого является план аудита для отдельных аудиторских задач, определение приоритетов задач аудита на основании оценки рисков, использование методов выборочного исследования и тестирования, основанных на риске, отчетность по результатам аудитов в соответствии с относительным уровнем риска, а также рекомендации по аудиту.

Оценка риска документально подтверждается для стратегического, тактического и оперативного планирования аудиторской деятельности системы фармаконадзора в организации.

Параграф 2. Планирование аудита на стратегическом и на тактическом уровне

145. Стратегия аудита представляет собой определение на высшем уровне планирования аудиторских мероприятий, запланированных на срок более одного года, как правило, на период 2-5 лет. Стратегия аудита включает достаточный перечень аудиторских проверок. Стратегия аудита используется для определения области, намеченной для проведения аудита, темы аудита, методов и допущений (включая оценку риска), на основании которых выполняется программа аудита.

146. Стратегия аудита охватывает организацию управления процессом, управление рисками и средства внутреннего контроля всех составляющих системы фармаконадзора , включая следующие:

1) все процессы и задачи системы фармаконадзора;

2) система качества деятельности в системе фармаконадзора;

3) взаимодействия и связующие звенья с другими подразделениями, в случае необходимости;

4) мероприятия по фармаконадзору, проводимые подчиненными организациями или делегированные другой организации (региональным центрам, представляющим информацию; филиалам держателя регистрационного удостоверения; третьим лицам, таким как подрядные организации и другие держатели регистрационного удостоверения).

147. Факторы риска, учитываемые при выполнении процедуры оценки риска, включают, но не ограничиваются следующими:

1) изменения в действующем законодательстве Республике Казахстан по фармаконадзору или настоящем Стандарте;

2) крупная реорганизация или другие преобразования системы фармаконадзора, слияния, приобретения;

3) изменение ключевых управленческих функций;

4) риск нехватки надлежащим образом подготовленных и опытных сотрудников фармаконадзора (ввиду значительной текучести персонала, недостатков в процессах обучения, реорганизации, увеличения объемов работ);

5) существенные изменения в системе фармаконадзора с момента предыдущего аудита (введение новой базы данных по деятельности по фармаконадзору или значительное обновление существующей базы данных, изменения процессов и видов деятельности с учетом новых или измененных требований действующего законодательства Республики Казахстан);

6) первый лекарственный препарат на рынке (для держателя регистрационного удостоверения);

7) лекарственный препарат на рынке с введенными мерами по минимизации рисков или другими условиями обращения, связанными с профилем безопасности лекарственных препаратов (назначение дополнительного мониторинга);

8) степень критичности процесса, как правило:

для уполномоченного органа: насколько критична область (процесс) по отношению к надлежащему функционированию системы фармаконадзора Республики Казахстан и общей цели системы здравоохранения;

для держателя регистрационного удостоверения: насколько критична область (процесс) по отношению к надлежащему функционированию системы фармаконадзора. При принятии решения о проведении аудита филиала или третьего лица, держатель регистрационного удостоверения учитывает характер и критичность мероприятий по фармаконадзору, проводимых филиалом или третьей стороной от имени держателя регистрационного удостоверения, помимо учета других факторов, включенных в этот список;

9) результаты предыдущих аудитов (наличие предыдущих аудитов этой области (процесса), результаты предыдущего аудита);

10) выявленные процедурные недостатки (несоответствия), касающиеся конкретных областей деятельности (процессов);

11) другие организационные изменения, негативно отражающиеся на области деятельности (процессе), в частности, изменение вспомогательной функции (такой как информационно-технологическая поддержка) негативно сказывается на деятельности по фармаконадзору.

148. Программа аудита представляет собой перечень аудитов, состоящий из одного или нескольких аудитов, запланированных на конкретный срок, обычно на один год. Подготовка программы аудитов осуществляется в соответствии с долгосрочной стратегией аудита. Программа аудита утверждается высшим руководством.

149. Основанная на риске программа аудита основывается на надлежащей оценке рисков и ориентируется на оценку следующих аспектов:

1) система качества системы фармаконадзора;

2) критические процессы в системе фармаконадзора;

3) ключевые системы контроля, опирающиеся на мероприятия фармаконадзора;

4) области высокого риска после внедрения процедур контроля и мер по минимизации риска;

150. Основанная на риске программа аудита учитывает результаты предыдущих аудитов в части недостаточного охвата областей деятельности, направлений высокого риска, непосредственного указания руководства и (или) лиц, осуществляющих систему фармаконадзора.

151. Документация программы аудита включает краткое описание плана каждого запланированного аудита, в том числе объем аудита и цели. Обоснование сроков, периодичности и объема отдельных аудитов, являющихся частью программы аудитов, основывается на документально оформленной оценке рисков. Основанные на оценке риска аудиты системы фармаконадзора выполняются регулярно в соответствии с требованиями действующего законодательства Республики Казахстан по фармаконадзору и настоящего Стандарта. Внесение обоснованных изменений в программу аудита надлежащим образом документируется.

Параграф 3. Планирование и отчетность по аудиту на оперативном уровне

152. Организация внедряет письменные процедуры с учетом планирования и проведения отдельных аудитов. Сроки реализации всех мер, необходимых для выполнения отдельного аудита, устанавливаются в соответствующих процедурах, связанных с проведением аудита. Организация обеспечивает проведение аудитов в соответствии с письменными процедурами, в соответствии с данным разделом настоящего Стандарта.

Отдельные аудиты системы фармаконадзора проводятся в соответствии с утвержденной программой аудита, основанной на рисках. При планировании отдельных аудитов аудитор определяет и оценивает риски, сопряженные с рассматриваемой областью, применяя самые подходящие методы выборочных исследований и тестирования. Метод выполнения аудита надлежащим образом документируется в плане проведения аудита.

153. Выводы аудиторов документально отражаются в аудиторском заключении и своевременно докладываются руководству. Процесс аудита включает механизмы передачи выводов аудита объекту аудита, получения обратной связи и представления аудиторской отчетности руководству и заинтересованным сторонам, в том числе лицам , осуществляющим систему фармаконадзора, в соответствии с требованиями действующего законодательства Республики Казахстан и рекомендаций по аудиту системы фармаконадзора. Результаты аудита представляются в соответствии с относительным уровнем риска и классифицируются с целью указания их критичности по отношению к рискам, влияющим на систему фармаконадзора, процессы и компоненты процессов. Система классификации определяется в описании системы качества фармаконадзора и учитывает отмеченные ниже пороговые значения, используемые в дальнейшей отчетности:

1) критическим является принципиальный недостаток (несоответствие) одного или нескольких процессов, или выполняемых процедур системы фармаконадзора, отрицательно влияющий на всю систему фармаконадзора и (или) безопасность и благополучие пациентов, и (или) представляет потенциальную угрозу здоровью населения и (или) представляет серьезное нарушение действующих требований законодательства Республики Казахстан;

2) существенным является значительный недостаток (несоответствие) одного или нескольких процессов или выполняемых процедур системы фармаконадзора, или принципиальный недостаток какой-либо части одного или нескольких процессов или выполняемых процедур фармаконадзора, что отрицательно сказывается на всем процессе и (или) потенциально сказывается на безопасности и благополучии пациентов , и (или) представляет потенциальную опасность для здоровья населения и (или) нарушает действующие требования законодательства Республики Казахстан по фармаконадзору, не считающиеся однако серьезными.

3) несущественным является недостаток (несоответствие) какого-либо компонента одного или нескольких процессов, или выполняемых процедур системы фармаконадзора, не сказывающихся отрицательно на всей системе фармаконадзора или процессе и (или) безопасности и благополучии пациентов.

По вопросам, требующим решения в срочном порядке, незамедлительно информируется руководство объекта аудита и высшее руководство.

Параграф 4. Действия, основанные на результатах аудита и последующего контроля аудитов

154. Действия, указанные в данном разделе руководства, такие как незамедлительные действия, оперативные действия, действия в разумные сроки и вопросы, требующие срочного принятия решения либо срочное информирование, предназначены для выполнения в надлежащие и уместные сроки, соответствующими относительному риску для системы фармаконадзора. Устанавливаются приоритеты корректирующих и предупреждающих мероприятий для устранения выявленных критических и существенных недостатков (несоответствий). Точные сроки действий, связанных с выявленным критическим недостатком (несоответствием), варьируются в зависимости от характера выводов и запланированного действия.

155. Руководство организации осуществляет работу по обеспечению организации механизмом, позволяющим надлежащим образом решать вопросы, связанные с результатами аудита системы фармаконадзора. Комплекс мероприятий включает: анализ изначальной причины выявленного недостатка, анализ влияния выявленных результатов аудита и подготовку плана корректирующих и предупреждающих мероприятий.

156. Высшее руководство и лица, наделенные руководящими полномочиями, предпринимают все необходимые эффективные меры по устранению недостатков, выявленных в процессе аудита. Выполнение согласованных действий систематически контролируется. Информация о ходе реализации корректирующих и предупреждающих мероприятий периодически доводится до сведения высшего руководства согласно запланированным действиям. Подтверждение завершения комплекса корректирующих и предупреждающих мероприятий надлежащим образом документируется. Программа аудита предусматривает потенциальную возможность проведения контрольных аудитов, выполняемых по мере необходимости, с целью подтверждения завершения выполнения согласованных действий.

Глава 29. Система качества и документирования

Параграф 1. Компетентность аудитора и управления качеством аудиторской деятельности

157. Организация назначает конкретное лицо по аудиту в области фармаконадзора. Деятельность по выполнению аудитов системы фармаконадзора является независимой. Руководство организации обеспечивает и документирует независимость и объективность аудитора.

Аудитор свободен от вмешательства в определение объема аудита, проведение аудита системы фармаконадзора и информирование о результатах аудита. Основная отчетность направляется высшему руководству, осуществляющему руководство по исполнительской и управленческой структуре, что позволяет аудитору выполнять свои

обязанности и представить независимое и объективное аудиторское заключение. Аудиторы консультируются с экспертами, персоналом, участвующим в процессах по фармаконадзору, с лицом, уполномоченным по фармаконадзору, при сохранении непредвзятого отношения и отсутствии влияния на объективность и качество выполняемых работ.

158. Аудитор обязан обладать и поддерживать требуемую квалификацию с точки зрения знаний, навыков и способностей, необходимых для эффективного проведения аудиторских мероприятий системы фармаконадзора и участия в них. Аудиторы обязан обладать навыками, умениями и знаниями по разделам:

1) принципов, процедур и методов аудита;

2) существующих законодательных актов, руководств и других требований, относящихся к системе фармаконадзора;

3) мероприятий, процессов и процедур фармаконадзора;

4) систем управления;

5) организационных систем.

159. Оценка аудиторской деятельности осуществляется посредством текущей и периодической оценки всей аудиторской деятельности, отзывов объекта аудита и самооценки аудиторской деятельности (контроль качества аудиторской деятельности, соблюдение кодекса поведения, программ аудита и аудиторских процедур).

Параграф 2. Аудиты, проведенные внешними поставщиками аудиторских услуг

160. Основная работа по функционированию и эффективности системы фармаконадзора лежит на организации. В случае если организация принимает решение прибегнуть к внешнему поставщику аудиторских услуг для выполнения требований по аудиту системы фармаконадзора на основе данного раздела требований надлежащей практики фармаконадзора, соблюдает следующие требования:

1) требования и подготовка оценки аудиторского риска, стратегии аудита, программы аудита и отдельных аудиторских заданий доводятся организацией до сведения внешних поставщиков услуг в письменной форме;

2) объем работы, задачи и процедурные требования к проведению аудита доводятся организацией до сведения внешних поставщиков услуг в письменной форме;

3) организация обязана получить документальное подтверждение независимости и объективности внешних поставщиков аудиторских услуг;

4) внешний поставщик аудиторских услуг обязан соблюдать соответствующие разделы настоящего Стандарта.

161. Отчеты об аудитах и сведения, подтверждающие завершение действий по результатам аудита, хранятся в соответствии с требованиями, приведенными в разделе 2.

Параграф 3. Требования к проведению аудита

162. Держатель регистрационного удостоверения обязан регулярно проводить основанные на риске аудиторские проверки своей системы фармаконадзора, включая аудит системы качества системы фармаконадзора, с целью обеспечения соответствия действующей системы качества предъявляемым требованиям. Даты проведения аудитов, результаты проведенных аудитов и контрольные аудиты надлежащим образом документируются.

163. Уполномоченное лицо по фармаконадзору в Республике Казахстан получает отчеты о результатах аудита системы фармаконадзора и представляет информацию аудиторам, имеющим отношение к оценке рисков, включая сведения о состоянии выполнения корректирующих и предупреждающих мероприятий. УЛФ получает информацию о результатах любого аудита, имеющего отношение к системе фармаконадзора в Республике Казахстан, вне зависимости от места его проведения.

164. Уполномоченный орган, уполномоченная организация регулярно проводят независимые проверки задач системы фармаконадзора и регулярный аудит своей системы фармаконадзора и основанные на рисках аудиты системы качества с целью обеспечения соответствия системы качества предъявляемым требованиям. Даты проведения, результаты проведенных аудитов и контрольные аудиты, надлежащим образом документируются.

165. В целях обеспечения согласованного и гармонизированного планирования, реализации и отчетности, аудиты, проводимые в уполномоченном органе, уполномоченной организации, основываются на принятой терминологии и методологии.

Параграф 4. Требования к аудиторской отчетности

166. Держатель регистрационного удостоверения включает пояснительную запись по критическим и существенным результатам аудита системы фармаконадзора в мастер-файл системы фармаконадзора. Основываясь на результатах аудита, держатель регистрационного удостоверения обеспечивает подготовку и реализацию соответствующего плана, в котором подробно указываются корректирующие и предупреждающие мероприятия. После выполнения корректирующих и предупреждающих мероприятий в полном объеме запись в мастер-файле удаляется. Для удаления каких-либо сведений, касающихся аудита, из мастер-файла системы фармаконадзора требуются объективные подтверждающие данные.

167. Держатель регистрационного удостоверения обеспечивает включение списка всех запланированных и проведенных аудитов в приложение к мастер-файлу системы фармаконадзора, выполнение всех запланированных аудитов с соблюдением обязательств по отчетности, предусмотренных требованиями действующего

законодательства Республики Казахстан по фармаконадзору, настоящего Стандарта и внутренними стандартами отчетности.

Даты и результаты проведенных аудитов, и контрольные аудиты надлежащим образом документируются.

168. Уполномоченный орган, уполномоченная организация обеспечивают соблюдение обязательств по представлению отчетности по выполненным аудитам в соответствии с требованиями действующего законодательства Республики Казахстан по фармаконадзору, настоящего Стандарта и внутренними стандартами отчетности.

169. С документами и информацией, собранной внутренним аудитором, обращаются с должным уровнем конфиденциальности и осмотрительности.

Раздел IV. Система управления рисками

Глава 30. Структуры и процессы

170. Процесс управления рисками состоит из трех взаимосвязанных и повторяющихся стадий:

1) характеристика профиля безопасности лекарственного препарата, включая известные и неизвестные аспекты;

2) планирование деятельности по фармаконадзору по характеристике рисков и выявлению новых рисков, а также повышения общего уровня знаний о профиле безопасности лекарственного препарата;

3) Планирование и осуществление деятельности по минимизации последствий рисков, а также оценки эффективности данной деятельности.

171. Основной целью процесса управления рисками является обеспечение применения лекарственного препарата при максимально возможном превышении пользы определенного лекарственного препарата (или совокупности лекарственных препаратов) над рисками для каждого пациента и для целевых популяций в целом. Это достигается либо путем увеличения пользы или путем снижения рисков. Процесс управления рисками носит цикличный характер и состоит из повторяющихся этапов по определению и анализу рисков и пользы, оценке соотношения польза-риск с определением возможности оптимизации, выбору и планированию методов характеристики (минимизации) рисков, внедрению мероприятий по характеристике (минимизации) рисков, сбору данных с мониторингом эффективности принятых мер.

172. Основными организациями, непосредственно вовлеченными в планирование управления рисками лекарственных препаратов, являются держатель регистрационного удостоверения и уполномоченный орган, осуществляющие работу по регулированию процесса обращения лекарственных препаратов.

173. В отношении процесса управления рисками, связанными с выпускаемым лекарственным препаратом, держатель регистрационного удостоверения:

1) обеспечивает постоянный контроль рисков, связанных с применением лекарственного препарата, согласно требованиям действующего законодательства Республики Казахстан и представляет получаемые результаты в уполномоченный орган;

2) принимает все необходимые меры по минимизации рисков, связанных с применением лекарственного препарата и для достижения максимально возможной пользы, включая обеспечение достоверности всей информации, представляемой держателем регистрационного удостоверения в отношении лекарственного препарата, а также ее активное обновление и представление новой информации по мере ее получения.

174. Обязанностями уполномоченной организации в отношении процесса управления рисками являются:

1) постоянный мониторинг пользы и рисков лекарственного препарата, включая оценку сообщений о выявленных нежелательных реакциях, представленных держателем регистрационного удостоверения, медицинскими и фармацевтическими работниками, пациентами и полученными из других источников информации, в случаях, когда это необходимо;

2) принятие соответствующих мер по минимизации рисков, связанных с лекарственным препаратом, и обеспечение получения максимально возможной пользы, включая обеспечение точности и полноты всей информации, представляемой держателем регистрационного удостоверения в отношении лекарственного препарата;

3) обеспечение выполнения мероприятий по минимизации рисков на территории Республики Казахстан;

4) эффективный обмен данными с участниками системы фармаконадзора при наличии новой доступной информации. Сюда входит предоставление информации в соответствующем формате пациентам, медицинским и фармацевтическим работникам, группам пациентов, научным сообществам;

5) обеспечение принятия соответствующих мер по минимизации рисков, при их определении, всеми держателями регистрационного удостоверения, как оригинальных, так и генерических лекарственных препаратов;

6) представление информации другим уполномоченным органам, включающее уведомление о любой деятельности по обеспечению безопасности в отношении лекарственного препарата, в том числе об изменениях в информации об оригинальном лекарственном препарате.

Глава 31. Цели ПУР

175. ПУР содержит информацию, необходимую для выполнения следующих требований:

1) определять и характеризовать профиль безопасности лекарственного препарата;

2) указывать, каким образом способствовать дальнейшей характеристике профиля безопасности лекарственного препарата;

3) подтверждать документально меры по предотвращению или минимизации рисков, связанных с применением лекарственного препарата, включая оценку эффективности данных мероприятий;

4) подтверждать документально выполнение пострегистрационных обязательств по обеспечению безопасности применения, введенных при регистрации лекарственного препарата.

176. Для выполнения указанных требований ПУР содержит:

1) описание известной и неизвестной информации о профиле безопасности лекарственного препарата;

2) указания по степени уверенности в том, что эффективность лекарственного препарата, продемонстрированная у целевых популяций при проведении клинических испытаний, достигнется в повседневной медицинской практике и документальному подтверждению возможной необходимости исследований эффективности в пострегистрационном периоде;

3) планирование способов оценки эффективности мер по минимизации рисков.

177. ПУР является динамично изменяющимся, самостоятельным документом, который обновляется на протяжении всего жизненного цикла продукции. Для лекарственного препарата, требующего составления периодических отчетов по безопасности, некоторые части (модули) используются для обеих целей.

178. ПУР включает семь информационных частей:

Часть I. Обзорная информация по лекарственному препарату

Часть II. Спецификация по безопасности

Модуль CI: Эпидемиология показаний по целевой популяции

Модуль CII: Доклиническая часть

Модуль CIII: Воздействие лекарственного препарата в ходе клинических исследований (испытаний)

Модуль CIV: Популяции, не изученные в ходе клинических исследований (испытаний)

Модуль CV: Пострегистрационный опыт применения

Модуль CVI: Дополнительные требования к спецификации по безопасности

Модуль CVII: Идентифицированные и потенциальные риски

Модуль CVIII: Обобщенная информация по проблемам безопасности

Часть III. План по фармаконадзору

Часть IV. План пострегистрационных исследований эффективности

Часть V. Меры минимизации рисков (включая оценку эффективности мер по минимизации рисков)

Часть VI. Резюме плана управления рисками

Часть VII. Приложения

Если ПУР составляется на несколько лекарственных препаратов, то для каждого из лекарственных препаратов предусматривается отдельная часть.

179. Часть I. ПУР "Обзорная информация по лекарственному препарату".

Данная часть представляет административную информацию о ПУР и обзорную информацию по лекарственному препарату, на которое составляется ПУР.

180. Раздел включает:

Информация об активном веществе:

1) активное вещество;

2) фармакотерапевтическая группа (код АТХ-АТС);

3) название держателя регистрационного удостоверения;

4) дата и страна первой регистрации в мире (если применимо);

5) дата и страна, начавшая медицинское применение (если применимо);

6) количество лекарственных препаратов, включенных в ПУР.

181. Административная информация о ПУР:

1) дата окончания сбора данных в рамках текущего ПУР;

2) дата представления и номер версии;

3) перечень всех частей и модулей ПУР с представлением информации о дате и версии ПУР, в рамках которого в последний раз обновлялась и представлялась часть (модуль).

182. Информация для каждого лекарственного препарата, включенного в ПУР:

1) торговое наименование в Республике Казахстан;

2) краткое описание лекарственного препарата, включающее:

химический класс;

краткое описание механизма действия;

важная информация о его составе (происхождение активного вещества биологических лекарственных препаратов, соответствующих адъювантов для вакцин);

3) показания:

одобренные (если применимо);

предлагаемые (если применимо);

4) режим дозирования:

одобренный (если применимо);

предлагаемый (если применимо);

6) лекарственные формы и дозировка:

одобренная (если применимо);

предлагаемая (если применимо);

7) общемировой регуляторный статус с разбивкой по странам (дата регистрации (отказа), дата размещения на рынке, текущий статус регистрации, пояснительные комментарии).

183. Целью Части II ПУР "Спецификация по безопасности" является представление краткого обзора профиля безопасности лекарственного препарата, с указанием известной информации по безопасности и определения разделов профиля, по которым безопасность не является достаточно изученной. Спецификация по безопасности представляет резюме важных идентифицированных рисков лекарственного препарата, важных потенциальных рисков и важной отсутствующей информации.

Спецификация по безопасности в ПУР формирует основу плана фармаконадзора и плана по минимизации рисков.

Спецификация по безопасности в ПУР включает восемь разделов:

Модуль CI Эпидемиология показаний по целевой популяции

Модуль CII Доклиническая часть

Модуль CIII Воздействие лекарственного препарата в ходе клинических исследований

Модуль CIV Популяции, не изученные в ходе клинических исследований

Модуль CV Пострегистрационный опыт применения

Модуль CVI Дополнительные требования к спецификации по безопасности

Модуль CVII Идентифицированные и потенциальные риски

Модуль CVIII Обобщенная информация по проблемам по безопасности

Спецификация по безопасности включает дополнительные элементы в зависимости от свойств лекарственного препарата, программы его разработки и изучения, включая аспекты качества и их влияние на профиль безопасности и эффективности лекарственного препарата, риска связанного с формой выпуска и иных аспектов, модифицирующих профиль безопасности.

184. Модуль CI ПУР "Эпидемиология показаний по целевой популяции" отражает эпидемиологию показаний, которое является предметом описания и оценки в данном разделе. Описание включает оценку уровня заболеваемости, распространенности, смертности, распространенных в целевой популяции сопутствующих заболеваний и по возможности, представляется со стратификацией по возрасту, полу и расовому и (или) этническому происхождению. Различия в эпидемиологии в разных регионах подвергаются оценке и описанию. Предоставляется информация о важных сопутствующих заболеваниях целевой популяции и возможном влиянии лекарственного препарата на сопутствующую патологию.

Включается информация о предполагаемом назначении лекарственного препарата, в частности, предназначено ли оно для профилактики заболеваний, для предотвращения некоторых серьезных исходов в связи с определенными заболеваниями или для торможения прогрессирования хронического заболевания. Предоставляется краткий обзор места лекарственного препарата в терапевтическом арсенале лекарственных препаратов.

185. Модуль CII ПУР "Доклиническая часть" представляет резюме важных данных, полученных в результате доклинических исследований безопасности, в частности:

1) исследование токсичности (ключевые данные по токсичности, полученные в ходе исследования, в частности, хронической токсичности, репродуктивной токсичности, эмбриотоксичности, тератогенности, нефротоксичности, гепатотоксичности, генотоксичности, канцерогенности);

2) данные по общим фармакологическим свойствам (влияние на сердечно-сосудистую систему, включая удлинение QT интервала, нервную систему);

3) данные по реакциям взаимодействия лекарственного препарата;

4) иные данные по токсичности.

В разделе содержится информация о значимых токсических свойствах и актуальности выводов при использовании на людях. Значимость данных определяется применительно к свойствам лекарственного препарата, особенностям целевой популяции и опыта применения подобных соединений или подходов к терапии при применении лекарственных препаратов той же группы. Помимо этого, обсуждаются аспекты качества, в случае если они значимо отражаются на профиле безопасности лекарственного препарата (важная информация об активном веществе или его примесях, в частности, генотоксических примесях).

Если лекарственный препарат предназначен для применения женщинами детородного возраста, в документе упоминаются данные о репродуктивной токсичности и влиянии на развитие плода и о последствиях использования лекарственного препарата у данной группы пациентов. Остальные особые группы населения рассматриваются в зависимости от утвержденных показаний и целевой популяции и от необходимости наличия конкретных доклинических данных.

186. Модуль CIII ПУР "Воздействие лекарственного препарата в ходе клинических исследований (испытаний)" содержит данные о пациентах, включенных в клинические исследования (испытания) (на каких группах пациентов изучался лекарственный препарат). Данные представляются в формате, удобном для анализа, как правило, в форме таблиц (графиков).

Объем исследуемой популяции подробно описывается с указанием данных о количестве пациентов и временного промежутка (пациенто-лет, пациенто-месяцев), в течение которого пациенты подвергались воздействию лекарственного препарата. Данные по популяциям, включенным в клинические исследования (испытания), стратифицируются в зависимости от типа исследования (испытания) (популяция, включенная в ослепленное рандомизированное исследование и популяции, включенные во все клинические исследования). Стратификация популяционных подгрупп, как правило, включает в себя:

1) возраст и пол;

2) показания;

3) дозировка;

4) расовое происхождение.

Продолжительность воздействия изображается либо графически (путем нанесения на график точек, соответствующих количеству пациентов и времени) или в формате таблицы.

В случае необходимости представляется информация об изучении воздействия на отдельные популяционные группы (беременные женщины, кормящие матери, пациенты с почечной недостаточностью, печеночной недостаточностью, нарушениями сердечно-сосудистой системы, подгруппы населения с соответствующим генетическим полиморфизмом).

Указывается степень тяжести нарушения функции почек, печени или сердечно-сосудистой системы и генетического полиморфизма).

При представлении данных о возрасте выбираются категории, имеющие отношение к целевой популяции. Данные по педиатрическим и пожилым пациентам разделяются в соответствии с принятыми возрастными категориями (в частности, по категориям 65-74 , 75-84 и старше 85 лет для пожилых пациентов). Для лекарственных препаратов, обладающих тератогенным действием, стратификация строится исходя из возрастных категорий женской части популяции сообразно детородному потенциалу. Итоговые результаты представляются в конце каждой таблицы (диаграммы) по мере необходимости.

За исключением случаев, когда это является обоснованным, данные по клиническим исследованиям представляются в обобщенной форме с суммированием показателей по графам и разделам в случаях, когда это уместно. В случае, если одна и та же группа пациентов включена в более, чем одно исследование (в частности, продолжение открытого наблюдения после окончания клинического исследования), она включается в таблицу по группе возраст-пол-раса один раз. В случае, если между таблицами возникает несоответствие по числу пациентов, даются соответствующие разъяснения.

Если ПУР представляется вместе с заявлением на внесение нового показания, отдельно в начале раздела и в сводных таблицах представляются данные по новой лекарственной форме или способу введения, данные клинических испытаний, специфичные для данного показания.

187. В модуле CIV ПУР "Популяции, не изученные в ходе клинических исследований (испытаний)" представляется информация о том, какие подгруппы пациентов целевых популяций не изучались или изучались лишь в ограниченной степени в пределах групп пациентов, включенных в клинические исследования (испытания). Ограничения клинических исследований (испытаний) представляются с точки зрения релевантности критериев включения и невключения в отношении целевых популяций, а также различий, возникающих в зависимости от параметров

испытаний (в частности, больничная или общая практика). Выводы о возможности прогнозирования безопасности для целевых популяций основываются на точной и подробной оценке ограничений имеющихся данных клинических исследований либо их отсутствии для каких-либо подгрупп. Также излагается информация об ограничениях клинической базы данных в отношении выявления нежелательных реакций по причине:

1) количества включенных в исследование пациентов;

2) кумулятивного воздействия (специфическая органотоксичность);

3) длительности применения (оценка канцерогенности).

Если отсутствующая информация представляет серьезный риск для целевых популяций, то включается в качестве проблемы по безопасности в раздел CVIII ПУР.

Рассматриваемые группы пациентов включают (но не ограничиваются):

1) педиатрическую популяцию. Дети (от рождения и до 18 лет с учетом различных возрастных категорий или, если это необходимо, с учетом других групп, значимых с точки зрения развития, т.е. с учетом конкретных периодов развития);

2) пожилых пациентов. Оцениваются последствия применения лекарственных препаратов у пациентов в возрасте старше 65 лет, соответственным образом учитывающие наиболее пожилых представителей данной группы. Оценка влияния сопутствующей патологии или нарушения функции органов (почек, печени) применительно к данной популяционной подгруппе делается с учетом возможного одновременного наличия нескольких факторов, в частности, множественной сопутствующей патологии и многокомпонентной лекарственной терапии, оказывающих одновременное воздействие, модифицирующее профиль безопасности лекарственного препарата. Оценивается необходимость проведения лабораторного скрининга в плановом порядке при назначении лекарственного препарата пациентам в данной подгруппе пациентов. В оценке отдельно рассматриваются нежелательные реакции, представляющие особую опасность для пожилых пациентов, как правило, головокружение или воздействие на центральную нервную систему;

3) беременных или кормящих женщин. Если в целевую популяцию входят женщины детородного возраста, рассматриваются последствия применения лекарственного препарата в период беременности и (или) кормления грудью. Если лекарственный препарат не предназначен специально для применения во время беременности, оцениваются результаты любых беременностей, зафиксированных в ходе клинического изучения лекарственного препарата. Если условием включения в клиническое исследование является применение контрацептивных средств, рассмотрение хода беременности также включает анализ причин, по которым принятые меры контрацепции оказались безуспешными (если применимо) и последствий для использования в менее контролируемых условиях повседневной медицинской практики;

4) пациентов с нарушениями функции печени;

5) пациентов с нарушениями функции почек;

6) пациентов с прочими значимыми сопутствующими заболеваниями (в частности, сердечно-сосудистой патологией, иммунодефицитными состояниями);

7) пациентов, степень тяжести заболевания которых отличается от изученной в ходе клинических испытаний. Рассматривается любой опыт применения у пациентов с различной степенью тяжести заболевания, в частности, если заявляемое показание ограничено в отношении пациентов с конкретной степенью тяжести заболевания;

8) подгрупп пациентов, являющихся носителями известного и релевантного генетического полиморфизма. Рассматривается степень фармакогенетического влияния , применение у пациентов с неизвестными или различными генотипами, последствия использования генетических биомаркеров в целевой группе пациентов. Сделать оценку возможного влияния на целевую популяцию и определить, насколько применение лекарственного препарата у пациентов с неизвестным или отличным генотипом представляет проблему по безопасности.

Если потенциально клинически значимый генетический полиморфизм был определен, но не полностью изучен в ходе клинической программы разработки, это рассматривается как отсутствующую информацию и (или) потенциальный риск. Эта информация отражается в спецификации по безопасности и в плане фармаконадзора. Определение данного явления как проблемы по безопасности оценивается исходя из клинической значимости возможных последствий;

9) пациенты различного расового и (или) этнического происхождения. Рассматривается опыт применения на пациентах различного расового и (или) этнического происхождения и влияние данного различия на эффективность, безопасность и фармакокинетику в целевых популяциях. В случае наличия вероятности влияния различий расовой или этнической принадлежности на эффективность лекарственного препарата, делается оценка возможной необходимости проведения пострегистрационных исследований эффективности.

188. Целью модуля CV ПУР "Пострегистрационный опыт применения" является представление информации о количестве пациентов, получавшим на пострегистрационном этапе применения лекарственный препарат; особенностях применения в пострегистрационной медицинской практике, включая назначение особым группам пациентов, указанным в модуле CIV ПУР, о количестве пациентов, включенных в наблюдательные исследования (испытания), в ходе которых собираются данные о безопасности и предпринимаются уполномоченные меры для приведения информации о безопасности лекарственных препаратов в соответствие с имеющимися данными.

1. Модуль CV ПУР, подраздел "Уполномоченные действия и действия держателя регистрационного удостоверения, связанные с безопасностью лекарственного препарата".

В подразделе указываются все уполномоченные действия на любом рынке (в том числе, предпринятые по инициативе держателя регистрационного удостоверения), предпринятые в связи с выявленными проблемами по безопасности лекарственного препарата. Этот перечень содержит перечисление и описание предпринятых уполномоченных действий с указанием страны и даты. При составлении обновлений ПУР, в данной части описываются действия, предпринятые с момента последнего представления ПУР с кратким описанием причин их принятия;

2. Модуль CV ПУР, подраздел "Результаты пострегистрационного применения, полученные не в ходе клинических исследований".

По результатам реализации лекарственного препарата на различных рынках держатель регистрационного удостоверения представляет совокупные данные по количеству пациентов, подвергшихся воздействию на пострегистрационном этапе. По возможности эти данные стратифицируются по соответствующим категориям, включающим возраст, пол, показания, дозу и географический регион. В зависимости от лекарственного препарата в случае необходимости представляются дополнительные переменные, в частности, количество курсов вакцинации, путь введения или продолжительность лечения. Осуществляется количественная и дифференцированная оценка воздействия с использованием обоснованной методики расчета исходя из особенностей применения и целевых популяций. Выполнение расчета исходя из количества реализованного лекарственного препарата в весовом (количественном) измерении и соотнесения со средней рекомендуемой дозой возможно только в случае, если лекарственный препарат во всех случаях назначается в одной дозе и имеет одинаковый фиксированный курс применения (назначения), что не является применимым для большинства лекарственных препаратов.

Для лекарственных препаратов с различными путями введения расчет воздействия делается отдельно, если это представляется возможным. Уполномоченный орган запрашивает дополнительную стратификацию данных по воздействию, в частности, данные по воздействию в различных возрастных группах или в рамках различных утвержденных показаний. Однако, если лекарственный препарат применяется по различным показаниям, в разных режимах дозирования, либо присутствуют иные факторы, удовлетворяющие критериям стратификации, держатель регистрационного удостоверения изначально представляет данные с соответствующей стратификацией, в случаях, когда это представляется возможным.

3. Модуль CV ПУР, подраздел "Результаты пострегистрационного опыта применения у групп пациентов, не изученных в ходе клинических исследований (испытаний)".

Если пострегистрационное использование лекарственного препарата фиксируется у особых групп пациентов, определенных в модуле CIV ПУР, как подвергавшихся ограниченному воздействию или вовсе не подвергавшихся воздействию, то предоставляется оценка числа пациентов, подвергшихся воздействию, и метод расчета вне зависимости от того, использовался ли лекарственный препарат по утвержденным показаниям или вне утвержденных показаний к применению. При применении у педиатрической популяции осуществляется ссылка на модуль CVI ПУР, раздел " Особые аспекты применения в педиатрии". Также представляется информация о профиле безопасности лекарственного препарата в отношении этих особых групп пациентов по сравнению с остальной частью целевой популяции. В подразделе представляется любая информация о возможном изменении профиля пользы (профиля эффективности) в особой группе пациентов. Любые особые группы пациентов, оказавшиеся в зоне повышенного или пониженного риска в отношении конкретного аспекта профиля безопасности, также рассматриваются в рамках оценки специфического риска в модуле CVI ПУР, но в данном разделе указывается о рисках и группах пациентов, подверженным им.

4. Модуль CV ПУР, подраздел "Утвержденные показания к применению и фактическое применение".

Для обновления спецификации по безопасности осуществляются конкретные ссылки на то, каким образом фактическое применение в медицинской практике отличается от применения, прогнозируемого в модуле CVII ПУР, и от одобренных показаний и противопоказаний к применению (использование вне утвержденных показаний к применению). В раздел включается информация, полученная из исследования использования лекарственного препарата (или в результате других обсервационных исследований, в которые включалось исследование показаний к применению лекарственного препарата), включая исследования использования лекарственного препарата, проводимое по запросу уполномоченного органа для целей, отличных от управления рисками.

Применение не в соответствии с утвержденными показаниями включает, помимо прочего, неодобренное применение у педиатрических пациентов различных возрастных категорий и применение по неодобренным в инструкции по медицинскому применению показаниям в случаях, если это применение происходит не в рамках клинического исследования (испытания).

В случае, если у уполномоченного органа возникают опасения в отношении имеющегося применения лекарственного препарата не по утвержденным показаниям, держатель регистрационного удостоверения количественно оценивает данное применение с указанием использованного метода оценки получения данных.

5. Модуль CV ПУР, подраздел "Применение в ходе эпидемиологических исследований".

Подраздел включает перечень эпидемиологических исследований, включающих сбор и оценку данных по безопасности. Представляется информация о названии исследования, типе исследования (в частности, когортное исследование, исследование случай-контроль), изучаемой популяции (включая страну и другие соответствующие популяционные характеристики), продолжительности исследования, количестве пациентов в каждой категории, заболевании при необходимости и статусе исследования (завершено или продолжается). Если исследование было опубликовано, в данный раздел ПУР включается ссылка, а в приложение 7 ПУР представляется соответствующая публикация.

189. Модуль CVI ПУР, раздел "Дополнительные требования к спецификации по безопасности".

1. Модуль CVI ПУР, подраздел "Потенциальный риск передозировки".

Особое внимание уделяется лекарственным препаратам, в отношении которых существует потенциальный риск передозировки, как преднамеренной, так и случайной. Примеры включают лекарственные препараты с узким терапевтическим интервалом или лекарственные препараты, вызывающие обширные дозозависимые токсические реакции и (или) в отношении которых существует высокий риск преднамеренной передозировки у целевой популяции (в частности, при депрессии). В случае определения риска передозировки как проблемы по безопасности, по данному аспекту безопасности предлагаются дополнительные меры в состав соответствующих мер по минимизации рисков, изложенных в части V ПУР.

2. Модуль CVI ПУР, подраздел "Потенциальный риск передачи инфекционных агентов".

Держатель регистрационного удостоверения осуществляет оценку потенциального риска передачи инфекционных агентов. Это связано с характером производственного процесса или используемыми материалами. Что касается вакцин, то рассматривается любой потенциальный риск передачи живого вируса.

3. Модуль CVI ПУР, подраздел "Потенциальный риск злоупотребления и использования в незаконных целях".

В подразделе осуществляется оценка потенциального риска злоупотребления и использования в незаконных целях. При необходимости в плане управления рисками рассматриваются меры по ограничению подобных действий, в частности, использование красителей и (или) ароматизаторов в лекарственной форме, ограниченный размер упаковки и контролируемое распространение.

4. Модуль CVI ПУР, подраздел "Потенциальный риск возникновения ошибок при назначении (приеме) лекарственных препаратов".

Держатель регистрационного удостоверения обязан регулярно рассматривать возможность возникновения ошибок при приеме лекарственных препаратов. В частности, до поступления лекарственного препарата на рынок держатель

регистрационного удостоверения обязан оценить общие источники ошибок при назначении (приеме) лекарственного препарата. В ходе разработки и на этапе проектирования выхода лекарственного препарата на рынок заявитель принимает во внимание возможные причины возникновения ошибок при приеме лекарственных препаратов. Учитываются: наименование, характеристики формы выпуска (в частности , размер, форма и цвет лекарственной формы и упаковки), инструкции по медицинскому применению (в частности, в отношении разведения, парентерального пути введения, расчета дозы) и маркировка. Необходимо следовать требованиям по обеспечению читаемости этикетки и информации для пациента. Если использование лекарственного препарата имеет потенциальный риск нанесения серьезного вреда из-за неправильные пути введения, рассматривается вопрос о предотвращении подобного неправильного пути введения.

Это опасение в особенности обоснованно, когда частью рутинной медицинской практики является введение лекарственного препарата одновременно с другими лекарственными препаратами, назначаемыми путем какого-либо опасного введения. В данном случае риск возникновения ошибок при назначении лекарственного препарата рассматривается в качестве проблемы по безопасности.

В случае наличия форм с различной дозировкой лекарственного препарата оценивается достаточность визуальной (или физической) дифференциации между лекарственными препаратами с различными дозировками и между лекарственными препаратами, как правило назначаемыми или принимаемыми одновременно. В случае, если на рынке имеются другие лекарственные препараты с тем же действующим веществом, для которых не была подтверждена биоэквивалентность, предпринимаются меры по предупреждению медицинских ошибок и минимизации риска.

Если лекарственный препарат планируется использовать у слабовидящей группы населения, особое внимание уделяется возможности совершения ошибки при приеме лекарственного препарата, рассматриваемой при установлении риска в качестве проблемы по безопасности.

Оценивается риск и меры по предотвращению случайного проглатывания или других случаев непреднамеренного использования детьми.

Осуществляется рассмотрение ошибок при приеме лекарственного препарата, выявленных в ходе разработки продукта, включая клинические исследования (испытания) и представляется информация о самих ошибках, их потенциальных причинах и способах их устранения. В случае необходимости указывается, каким образом вышеупомянутые факты принимались во внимание на окончательных стадиях разработки лекарственного препарата.

В случае выявления в ходе пострегистрационного периода нежелательных реакций, явившихся результатом медицинских ошибок, данная тема рассматривается в обновлении ПУР и предлагаются пути по минимизации ошибок.

В случае изменения состава и дозировки лекарственного препарата, риск возникновения ошибок при приеме лекарственного препарата рассматривается в качестве проблемы по безопасности, а меры, предпринимаемые держателем регистрационного удостоверения для предотвращения перепутывания между старым и новым лекарственным препаратом, проводятся в рамках плана по минимизации рисков. Оценивается целесообразность мероприятий по минимизации рисков в отношении изменений формы представления, размера упаковки, пути введения или прочих характеристик выпускаемого лекарственного препарата.

Если лекарственный препарат применяется вместе с медицинским устройством (встроенным или нет), рассматриваются все факторы опасности, представляющие риск для пациента (неисправности медицинского устройства).

5. Модуль CVI ПУР, в подразделе "Особые аспекты применения в педиатрии" рассматриваются аспекты использования лекарственных препаратов в педиатрии, не указанные в модуле CIV ПУР:

1) проблемы, выявленные в плане педиатрических исследований. В подразделе указываются любые рекомендации по длительному последующему мониторингу безопасности и эффективности при применении у пациентов педиатрической популяции. В случае, если данный аспект более не является предметом опасений по безопасности, предоставляются соответствующее объяснение и обоснование.

Предложения о проведении определенных долгосрочных педиатрических исследований (испытаний) рассматривается на момент подачи заявления на введение педиатрических показаний и, при наличии сомнений в отношении их необходимости, требуется представить соответствующие обоснования.

2) потенциал для педиатрического использования вне утвержденных показаний к применению. Оценивается риск применения лекарственного препарата вне утвержденных показаний к применению у педиатрической популяции либо какой-либо ее части в случае, если нозология, являющаяся одобренным показанием применения лекарственного препарата, встречается и в педиатрической популяции, но применение у последней не является одобренным. Все возможные фактические направления применения лекарственного препарата отражаются в разделе "Опыт пострегистрационного применения" (см. пункт 183, модуль CV ПУР) и в подразделе " Результаты пострегистрационного применения у групп пациентов, не изученных в ходе клинических исследований" (см. пункт 192, модуль CV ПУР) ПУР.

6. Модуль CVI ПУР, подраздел "Прогнозируемое пострегистрационное использование".

Для предрегистрационных ПУР или подаче заявления на введение значительных изменений в показания по медицинскому применению держатель регистрационного

удостоверения предоставляет подробную информацию о прогнозируемом направлении применения, предполагаемом применении пациентами лекарственного препарата с течением времени, положении лекарственного препарата в терапевтическом арсенале.

1) потенциал для использования вне одобренных показаний к применению.

Осуществляется оценка потенциала для применения лекарственного препарата вне утвержденных показаний к применению.

190. Модуль CVII ПУР "Идентифицированные и потенциальные риски" содержит информацию о важных идентифицированных и потенциальных рисках, связанных с использованием лекарственного препарата, включая информацию о выявленных и потенциальных нежелательных реакциях, выявленном и потенциальном взаимодействии с другими лекарственными препаратами, продуктами питания и другими веществами, а также о фармакологических классовых эффектах.

1. Модуль CVII ПУР, подраздел "Новые идентифицированные риски".

Проблемы по безопасности, выявленные со времени последнего представления ПУР, перечисляются в данном разделе и подробно оцениваются в соответствующем разделе ниже. В разделе указывается причинный фактор проблемы по безопасности; информация о том, является ли данный аспект риска важным идентифицированным или важным потенциальным риском; дается обоснование по возможным необходимым мерам минимизации рисков или новым специальным исследованиям (испытаниям) по данному аспекту риска.

2. Модуль CVII ПУР, подраздел "Подробная информация о важных идентифицированных и важных потенциальных рисках".

В разделе представляется подробная информация о наиболее важных идентифицированных и важных потенциальных рисках. Данный раздел является кратким и не представляет собой выборку данных из таблиц и списков нежелательных реакций, возникших в результате клинических исследований (испытаний), или предлагаемое или фактическое содержание раздела "Нежелательные реакции" инструкции по медицинскому применению.

Понятие важного риска зависит от нескольких факторов, включая воздействие на отдельного пациента, серьезность риска и влияние на здоровье населения. Как правило, любой риск, включенный в противопоказания или предупреждения и меры предосторожности инструкции по медицинскому применению, включается в данный раздел. Взаимодействия, имеющие важное клиническое значение и важные фармакологические классовые эффекты, также включаются в данный раздел. Кроме того, риски, не являющиеся настолько серьезными и не требующие конкретных предупреждений или мер предосторожности, но вероятность возникновения которых возможна в отношении значительной части исследуемой группы населения, влияющие на качество жизни пациента, и ведущие к серьезным последствиям при отсутствии надлежащего лечения (в частности, сильная тошнота и рвота, связанная с

химиотерапией или иной лекарственной терапией), рассматриваются на предмет включения в данный раздел.

Для некоторых лекарственных препаратов рассматриваются риски, связанные с утилизацией использованного лекарственного препарата (в частности, для трансдермальных пластырей).

Также возможны случаи возникновения экологической опасности при утилизации лекарственного препарата из-за известного пагубного воздействия на окружающую среду, в частности, вещества, являющиеся особенно опасными для водной флоры и фауны и которые не утилизируются на свалках.

При наличии соответствующей информации подробные данные о рисках включают:

1) частоту;

2) воздействие на здоровье населения (тяжесть и серьезность-обратимость-исход);

3) воздействие на отдельного пациента (влияние на качество жизни);

4) факторы риска (в том числе факторы, касающиеся пациента, дозы, период риска, аддитивные или синергичные факторы);

5) предотвратимость (т.е. предсказуемость, возможность предотвратить развитие или возможность выявления на начальном этап 6);

6) возможный механизм развития;

7) источник данных и уровень доказательности.

Данные по частоте развития приводятся с учетом и указанием источника данных по безопасности. Частота развития не оценивается на основании данных спонтанных сообщений, поскольку данный метод не позволяет выполнять оценку параметра частоты с требуемым уровнем достоверности. Если в отношении важных идентифицированных рисков необходимо вычислить точную частоту, то основываются на систематических исследованиях (в частности, клинические исследования (испытания) или эпидемиологические исследования), в которых известно точное число пациентов, подвергающихся воздействию лекарственного препарата, и количество пациентов, у которых отмечалось проявление соответствующего идентифицированного риска.

Знаменатель выражается с использованием соответствующих единиц измерения: в частности, количество пациентов, пациенто-дней или эквивалентных единиц (курсы лечения, рецепты).

Указывается используемый показатель частоты (в каких единицах измерения выражен знаменатель). Также указываются доверительные интервалы. При использовании единицы измерения "количество пациентов в установленный промежуток времени" основываются на предположении о том, что функция опасности является практически постоянной в течение последующего времени. В противном случае ее разбить на соответствующие категории, в рамках которых выполняется предположение о постоянстве. Это особенно важно, если длительность лечения

представляет собой фактор риска. В случае необходимости определяется период наибольшего риска. Частота идентифицированного риска представляется для популяции в целом и для соответствующих популяционных подгрупп.

В отношении важных идентифицированных рисков, представляется информация о превышении частоты развития таковых в группе сравнения. Обобщаются данные по времени до начала развития нежелательных событий с использованием методов оценки выживаемости.

Используется функция совокупных рисков для представления данных по кумулятивной вероятности развития нежелательных реакций.

В отношении потенциальных рисков предоставляются данные о базисной частоте (распространенности) в целевой популяции.

Для большинства ПУР, включающих единичные лекарственные препараты, риски, касающиеся непосредственно показаний к применению или состава, как правило рассматриваются как отдельные проблемы по безопасности, в частности, случайное внутривенное введение представляет проблему по безопасности для отдельного лекарственного препарата как применительно к форме для перорального, так и подкожного введения.

В отношении ПУР, распространяющихся на несколько лекарственных препаратов и имеющих значительные различия в отношении идентифицированных и потенциальных рисков, целесообразно классифицировать риски, чтобы показать, какой риск имеет отношение к какому лекарственному препарату. Рекомендуется рассмотреть следующие заголовки:

1) риски, связанные с действующим веществом. В эту категорию входят важные идентифицированные или потенциальные риски, общие для всех составов лекарственных препаратов, способов введения и целевых групп населения. Вероятнее всего, в данную категорию попадет большинство рисков, характерных для большинства лекарственных препаратов;

2) риски, связанные с определенным составом или способом введения. Примеры включают в себя ПУР с двумя лекарственными препаратами, в частности, форма для внутримышечного введения пролонгированного действия и форма для перорального введения. Дополнительные проблемы, касающиеся случайного внутривенного введения, очевидно, не будут касаться лекарственных препаратов для перорального введения;

3) риски, связанные с целевой популяцией. Педиатрическая популяция представляет наиболее очевидный пример целевой популяции, в отношении которой возможно проявление дополнительных рисков, касающихся физического, психического и полового развития, что не применимо к лекарственному препарату, предназначенному исключительно для взрослых пациентов.

4) риски, связанные с переходом на отпуск лекарственного препарата без рецепта.

3. Модуль CVII ПУР, подраздел "Идентифицированные и потенциальные взаимодействия, включающие взаимодействия с другими лекарственными препаратами и продуктами питания".

Идентифицированные и потенциальные фармакокинетические и фармакодинамические взаимодействия рассматриваются в отношении как схем лечения по одобренным показаниям к применению, так и в отношении наиболее часто используемых в целевой популяции лекарственных препаратов. Для каждого из них обобщаются имеющиеся данные и доказательная база, подтверждающая взаимодействие и возможный механизм. Дается оценка потенциальным рискам для здоровья, возникающим по различным показаниям и в различных группах населения. Взаимодействия, являющиеся клинически важными, включаются в раздел ПУР об идентифицированных и потенциальных рисках.

4. Модуль CVII ПУР, подраздел "Фармакологические классовые эффекты".

В разделе дается характеристика и оценка важных рисков, свойственных для фармакологического класса. Оценивается соотнесение частоты развития нежелательных реакций при применении лекарственного препарата с частотой, характерной для других лекарственных препаратов данной фармакологической группы.

Если риск, возникновение которого является общим для других лекарственных препаратов фармакологического класса, не считается проблемой по безопасности в отношении лекарственного препарата, и, следовательно, не включается в перечень идентифицированных и потенциальных рисков, в подразделе представляются подтверждающие доказательства.

191. Модуль CVIII ПУР "Обобщенная информация по проблемам безопасности".

В разделе указывается обобщенная информация по определяемым проблемам по безопасности.

Проблемами по безопасности являются:

1) важный идентифицированный риск;

2) важный потенциальный риск;

3) важная отсутствующая информация.

В случае, если ПУР включает несколько лекарственных препаратов, целесообразным в данном разделе является разделение обобщающей информации по проблемам по безопасности на подгруппы (аналогично представлению данных в модуле CVII ПУР), при этом используется следующий подход по разделению:

1) проблемы по безопасности, связанные с действующим веществом;

2) проблемы по безопасности, связанные с определенным составом или способом введения;

3) проблемы по безопасности, связанные с целевой популяцией;

4) проблемы по безопасности, связанные с переходом на отпуск лекарственного препарата без рецепта.

192. Часть III ПУР "План по фармаконадзору".

Целью плана фармаконадзора является определение того, каким образом держатель регистрационного удостоверения планирует далее выявлять и (или) характеризовать риски, указанные в требованиях безопасности. План по фармаконадзору представляет структурированный план с целью:

1) выявления новых проблем по безопасности;

2) дальнейшей характеристики известных проблем по безопасности, включая определение факторов риска;

3) исследования действительного наличия потенциальных проблем по безопасности ;

4) определения методов получения важной отсутствующей информации.

План фармаконадзора основывается на проблемах по безопасности, обобщенных в модуле CVII ПУР "Спецификации по безопасности".

Деятельность по фармаконадзору подразделяется на рутинные мероприятия по фармаконадзору и дополнительные мероприятия по фармаконадзору. В отношении каждой проблемы по безопасности держатель регистрационного удостоверения перечисляет запланированные со своей стороны мероприятия по фармаконадзору. Планы фармаконадзора являются соразмерными рискам лекарственного препарата. Если рутинные мероприятия по фармаконадзору обоснованно оцениваются как достаточные для обеспечения надлежащего пострегистрационного мониторинга безопасности и не требуют дополнительных действий (в частности, исследований безопасности), то основываются на "рутинном фармаконадзоре", направленном на дальнейшую работу с проблемами по безопасности.

193. Часть III ПУР, раздел "Рутинные мероприятия по фармаконадзору".

Рутинные мероприятия по фармаконадзору представляют комплекс мероприятий, регулярно проводимых держателем регистрационного удостоверения с целью обеспечения выполнения требований действующего законодательства по фармаконадзору Республики Казахстан.

Мастер-файл системы фармаконадзора содержит подробную информацию о системах и процессах, реализуемых держателем регистрационного удостоверения для достижения указанной цели, данная информация не дублируется в ПУР.

Уполномоченным органом осуществляется рекомендация держателю регистрационного удостоверения в отношении изменения действующих процедур сбора, верификации, оценки и представления информации о нежелательных реакциях, полученных в рамках спонтанного репортирования. В этом случае в данном разделе держатель регистрационного удостоверения приводит пояснение по изменениям в рутинной деятельности по фармаконадзору, внесенных согласно рекомендациям уполномоченного органа.

Специальные опросники по последующему наблюдению за нежелательными реакциями.

Если от держателя регистрационного удостоверения требуется составить или же он планирует использовать специальные опросники для получения структурированной информации о выявленных нежелательных реакциях, представляющих особый интерес, в приложении 6 ПУР представляются копии данных опросников. Использование специальных опросников в качестве последующего наблюдения за репортируемыми подозреваемыми нежелательными реакциями причисляется к мерам рутинного фармаконадзора.

194. Часть III ПУР, раздел "Дополнительные мероприятия по фармаконадзору".

Держатель регистрационного удостоверения оценивает ситуации, требующих принятия дополнительных мер по фармаконадзору по причине невозможности достижения цели, по надлежащей оценке, (изучению) риска при помощи рутинных методов фармаконадзора.

Цели дополнительных мероприятия по фармаконадзору, как правило, различаются в зависимости от проблем по безопасности, на которые они направлены. Исследования в рамках плана фармаконадзора связываются с проблемами по безопасности, обозначенными в спецификации по безопасности, вне зависимости от того, нацелены ли исследования на выявление и характеристику рисков или на оценку эффективности мероприятий по минимизации рисков. Держатель регистрационного удостоверения включает сюда все исследования (испытания), направленные на изучение (оценку) проблем по безопасности, а также исследования (испытания), предоставляющую полезную информацию о безопасности, хотя при этом оцениваемые в рамках ПУР проблемы по безопасности могут не входить в число приоритетов исследования. Это включает в себя ПРИБ, исследования в области фармакоэпидемиологии, фармакокинетические исследования, клинические исследования (испытания) или дополнительные доклинические исследования. При проведении данных исследований (испытаний) придерживаются требований соответствующих руководств и действующего законодательства Республики Казахстан.

Протоколы исследований (испытаний) в рамках плана по фармаконадзору представляются в приложении к ПУР.

Резюме отчетов по результатам исследований (испытаний), выполненных в рамках дополнительных мероприятий по фармаконадзору, включаются в приложение к ПУР. Влияние новых данных на соотношение польза-риск лекарственного препарата тщательно оценивается и спецификация по безопасности, план по фармаконадзору и план по минимизации рисков дорабатываются соответствующим образом с учетом полученных данных по безопасности.

Особые ситуации по ПРИБ. Исследования, изучающие эффективность мер по минимизации рисков, включают в план фармаконадзора вместе с особыми факторами опасности и подробно описывают в плане по минимизации рисков:

1) исследования использования лекарственных препаратов проводятся по требованию уполномоченного органа с целью мониторинга использования лекарственных препаратов на территории Республики Казахстан, часто в связи с оценкой механизмов компенсации государством населению средств, затрачиваемых на приобретение лекарственных препаратов. Данный тип исследований непосредственно не предназначается для изучения аспектов безопасности лекарственных препаратов, но имеет возможность предоставления полезной информации об эффективности мероприятий по минимизации рисков и демографии целевых групп населения;

2) совместные исследования. Если проблема по безопасности распространяется более чем на один лекарственный препарат (либо на одно действующее вещество приходится несколько держателей регистрационного удостоверения), уполномоченный орган рекомендует держателям регистрационного удостоверения проводить совместное ПРИБ. Проведение совместных исследований является необходимым в случаях, когда количество пациентов ограничено (редкие заболевания) или неблагоприятные реакции наблюдаются редко. Уполномоченный орган способствует соглашению заинтересованных держателей регистрационного удостоверения разработать единый протокол для ПРИБ и совместно проводить исследование. Если в течение разумного периода времени, определенного уполномоченным органом, заинтересованные держатели регистрационных удостоверений не пришли к соглашению о создании единого протокола, уполномоченный орган назначает проведение ПРИБ и определяет либо общий основной протокол или ключевые элементы протокола, необходимый для соблюдения держателями регистрационного удостоверения в требуемые сроки;

3) регистр представляет вид проспективных неинтервенционных когортных исследований. Рекомендуется предусмотреть в регистре включение группы сравнения, в связи с чем регистр заболеваний окажется более предпочтительным, чем регистр, ограниченный определенным лекарственным препаратом. Протокол регистра предусматривает внесение в реестр данных по пациентам, имеющих выписанные соответствующие лекарственные препараты или одно и то же заболевание.

195. Часть III ПУР, раздел "Планы действий по дополнительным требованиям по фармаконадзору в отношении проблем по безопасности".

При наличии дополнительных мероприятий по фармаконадзору, план действий в отношении каждой проблемы по безопасности представляется в соответствии со следующей структурой:

1) проблема по безопасности;

2) цель предлагаемого действия;

3) предлагаемое действие;

4) основные этапы оценки и отчетности.

Одной из составляющих мер, предлагаемых в отношении каждой проблемы по безопасности, всегда окажется "рутинный фармаконадзор". Помимо перечисления дополнительных мероприятий в пункте "Предлагаемое действие", в приложении 5 ПУР представляются протоколы (проект или другой документ) для проведения любых исследований.

196. Часть III ПУР, раздел "Сводная таблица по дополнительным мероприятиям по фармаконадзору".

В данном разделе представляется сводная таблица всех дополнительных мероприятий по фармаконадзору, включая планируемые даты этапов их выполнения.

197. Часть IV ПУР "Планирование пострегистрационных исследований эффективности".

Требования к ПРИБ относятся исключительно к одобренным показаниям, но не к исследованиям, занимающимся изучением дополнительных, не одобренных показаний. Исследования по безопасности, являющиеся особыми обязательствами и (или) условием для получения удостоверения о государственной регистрации, также включают в данную часть ПУР.

198. Часть IV ПУР, раздел "Представление данных об эффективности".

В качестве объяснения для предложенных исследований эффективности и для обеспечения наличия обосновывающих данных по включению в ПУР, в разделе представляется обобщающая информация по доказанной эффективности лекарственного препарата, а также указание на каких клинических исследованиях (испытаниях) и конечных точках основана данная оценка. Осуществляется оценка твердости конечных точек, на которых основана оценка эффективности.

В разделе приводится краткая оценка необходимости проведения дальнейших пострегистрационных исследований эффективности по следующим аспектам:

1) применимость данных об эффективности для всех пациентов в целевой популяции;

2) факторы, предположительно влияющие на эффективность лекарственного препарата в повседневной медицинской практике;

3) вариабельность терапевтического эффекта в субпопуляциях.

В данном разделе представляется сводная таблица запланированных исследований (испытаний) с указанием сроков и основных этапов выполнения. Проекты протоколов для данных клинических исследований (испытаний), включаются в приложение 7 ПУР.

199. Часть V. ПУР "Меры по минимизации рисков".

В соответствии со спецификацией безопасности держатель регистрационного удостоверения оценивает какие мероприятия по минимизации рисков необходимы в отношении каждой проблемы по безопасности. План минимизации рисков включает подробную информацию о мероприятиях по минимизации рисков, предпринимаемых с

целью уменьшения рисков, связанных с каждой из установленных проблем по безопасности. Предлагаемые меры по минимизации рисков по каждой из проблем по безопасности включают более одного мероприятия по минимизации рисков.

Мероприятия по минимизации рисков состоят из рутинных мероприятий по минимизации рисков и дополнительных мероприятий по минимизации рисков. Все мероприятия по минимизации рисков обязаны иметь четко обозначенную цель.

200. Часть V ПУР, раздел "Рутинные меры минимизация рисков".

Рутинные меры по минимизации рисков включают мероприятия (действия), проводимые в отношении каждого лекарственного препарата. Рутинные меры распространяются на:

1) инструкцию по медицинскому применению;

2) маркировку;

3) листок-вкладыш (информацию) для пациента;

4) размер упаковки;

5) регуляторный статус лекарственного препарата.

Инструкция по медицинскому применению представляет важный инструмент минимизации риска, так как является контролируемым и стандартизуемым форматом информирования медицинских, фармацевтических работников и пациентов о лекарственном препарате.

Размер упаковки. Ограничение количества единиц выписанного лекарственного препарата является еще одним из рутинных мероприятий по минимизации рисков. При ограничении количества единиц выписанного лекарственного препарата пациент вынужден обращаться к лечащему врачу через определенные меньшие промежутки времени, что оптимизирует процесс контроля его состояния и сократит время его нахождения без соответствующего наблюдения. Выпуск упаковок на небольшое количество дозированных единиц (в особых случаях - на одну дозированную единицу) также является полезным в случае, если одним из основных рисков считается передозировка.

Регуляторный статус. Контроль условий, при которых лекарственный препарат делается доступным, снижает риски, связанные с его использованием или неправильным применением. Достигается путем регулирования условий назначения или получения пациентом лекарственного препарата.

При выдаче регистрационного удостоверения включают подробную информацию о любых условиях, ограничениях поставок или использовании лекарственного препарата, включая условия, при которых лекарственный препарат окажется доступным для пациентов. Как правило, это именуется "регуляторным статусом" лекарственного препарата. Данный статус включает информацию о рецептурном или безрецептурном отпуске лекарственного препарата.

Статус ограничивает места распространения (в частности, ограничение применения в стационарном учреждении). В отношении лекарственных препаратов, приобретение которых возможно только по рецепту, вводятся дополнительные условия, а именно классификация их на лекарственные препараты, отпускаемые только по специальному рецепту.

Большинство проблем по безопасности соответствующим образом рассматриваются при осуществлении рутинных мероприятий по минимизации рисков. Тем не менее, в отношении некоторых рисков рутинные мероприятия по минимизации рисков оказываются недостаточными, поэтому требуются дополнительные мероприятия по минимизации рисков.

201. Часть V ПУР, раздел "Дополнительные мероприятия по минимизации рисков".

Дополнительными мероприятиями по минимизации рисков являются мероприятия по минимизации рисков, не относящихся к рутинным мероприятиям по минимизации рисков. Дополнительные мероприятия по минимизации рисков предлагаются, когда рутинные мероприятия являются недостаточными для обеспечения безопасного и эффективного использования лекарственного препарата. Ряд дополнительных методов по минимизации рисков основан на способах информирования, выходящих за рамки инструкции по медицинскому применению и листка-вкладыша.

В отношении дополнительных мероприятий по минимизации рисков, представляется детальное описание и обоснование необходимости их выполнения. В данный раздел включают только те мероприятия, которые связаны с безопасным и эффективным использованием, они научно обосновываются, разрабатываются и выполняются специалистами с соответствующей квалификацией.

Дополнительные мероприятия по минимизации рисков после их согласования с уполномоченным органом Республики Казахстан становятся условиями для получения регистрационного удостоверения. В соответствующих случаях полная информация о дополнительных мероприятиях по минимизации рисков (в том числе черновой вариант учебных материалов) представляется в приложении 9 ПУР.

Обучающие материалы не носят рекламный характер. Уполномоченный орган Республики Казахстан выполняет согласование и утверждение обучающих материалов, разрабатываемых в рамках плана по минимизации рисков.

Для лекарственных препаратов, содержащих одно и то же действующее вещество, рекомендуется разработка максимально близких по форме и содержанию обучающих материалов и материалов для пациентов.

202. Формат плана по минимизации рисков.

В данном разделе рассматривается каждая проблема по безопасности, определенная в спецификации по безопасности.

По каждой проблеме по безопасности представляется следующая информация:

1) описание проблемы по безопасности;

2) цель предложенного действия;

3) рутинные меры минимизации рисков;

4) дополнительные мероприятия по минимизации рисков (если имеются), задачи по каждому дополнительному мероприятию и обоснование необходимости;

5) способ оценки эффективности мероприятий по минимизации рисков с точки зрения достижения поставленных целей;

6) цель минимизации рисков, т.е. каковы критерии оценки успешности принятых мер;

7) основные этапы оценки и отчетности.

Что касается рутинных мер минимизации рисков, текст, предлагаемый в инструкции по медицинскому применению, представляется вместе с детальным описанием других рутинных мероприятий по минимизации рисков, предложенных в связи с проблемами по безопасности.

203. Обновления плана по минимизации рисков.

При обновлении ПУР включает оценку выполняемых рутинных и (или) дополнительных мероприятий по минимизации рисков. Результаты официальной оценки мероприятий по минимизации рисков также включаются в данный раздел. В рамках данной критической оценки держатель регистрационного удостоверения выявляет и оценивает факторы, способствующие достижению поставленных целей по минимизации риска или приводящие к низкому уровню эффективности мероприятий по минимизации рисков. Предоставляется комментарий в отношении возможной необходимости введения дополнительных и (или) изменения выполняемых мероприятий минимизации риска по каждой проблеме по безопасности.

204. Часть V ПУР, раздел "Оценка эффективности мероприятий по минимизации рисков".

Мероприятия по минимизации рисков представляют действия, направленные на предотвращение развития нежелательных реакций, снижение частоты развития или степени тяжести нежелательных реакций, а также минимизацию неблагоприятных последствий воздействия на пациента при развитии нежелательной реакции на лекарственный препарат.

Оценку эффективности деятельности по минимизации рисков при реализации этих целей выполняют на протяжении всего жизненного цикла лекарственного препарата с целью убедиться, что неблагоприятные последствия, связанные с нежелательными реакциями, минимизированы и, следовательно, соотношение польза-риск лекарственного препарата оптимизировано.

В случае выявления неэффективности конкретной стратегии по минимизации рисков, разрабатываются и внедряются альтернативные мероприятия. В определенных случаях в результате оценки возможен вывод о том, что мероприятия по минимизации рисков не контролируют риски в требуемой степени для обеспечения применения

лекарственного препарата при превышении пользы над риском, что означает необходимость отзыва лекарственного препарата с рынка или ограничения его применения только той подгруппой пациентов, в отношении которых польза перевешивает риски.

205. Часть VI ПУР "Резюме плана минимизации рисков".

Резюме ПУР для каждого лекарственного препарата представляются для доступа общественности. Резюме включает ключевые элементы ПУР с особым выделением мероприятий по минимизации рисков. Что касается спецификации по безопасности рассматриваемого лекарственного препарата, то она содержит важную информацию об идентифицированных и потенциальных рисках, а также об отсутствующей информации.

Данный раздел ПУР содержит следующую обобщенную информацию, основанную на модулях CI, CVIII ПУР и частях IV и V ПУР:

1) обзор эпидемиологии заболеваний;

2) обобщенные данные по оценке пользы - эффективности;

3) обобщенная информация по проблемам по безопасности;

4) обобщенная информация по проблемам по безопасности;

5) таблицы:

обобщенная информация по мероприятиям по минимизации рисков в отношении каждой из проблем по безопасности;

план пострегистрационного развития (в отношении безопасности и эффективности), включающий детальное описание и объяснение по всем мероприятиям, являющимся условиями получения регистрационного удостоверения.

206. Часть VI ПУР, раздел "Обзор эпидемиологии заболевания и резюме ожидаемой пользы".

Держатель регистрационного удостоверения обобщает данные по эпидемиологии заболевания (состояния), являющегося показанием к назначению лекарственного препарата, и детально описывается в модуле CI ПУР. При этом информация доносится до целевой популяции методом изложения фактов и на соответствующем неспециализированном языке. Если лекарственный препарат применяется в качестве диагностического средства, используется при анестезии или имеет иные сходные показания, не связанные с конкретным заболеванием (состоянием), данный раздел обзора опускается.

207. Часть VI ПУР, раздел "Обобщенная информация по проблемам по безопасности (на неспециализированном языке)".

В данном разделе кратко описываются проблемы по безопасности на языке, понятном для широкой общественности. Раздел также включает описание частоты и степени тяжести состояний, обусловленных проблемами по безопасности. Что касается важных потенциальных рисков, разъясняются причины возникновения данных рисков,

а также возможных неопределенностей в их оценке (в частности, риск характерен для соединений данного класса, но не был выявлен в клинических исследованиях при назначении данного лекарственного препарата). В отношении важной отсутствующей информации указывается, какое влияние это оказывает на целевую популяцию и как отражается на рекомендациях (в частности, наличие противопоказаний, предостережений).

208. Часть VI ПУР, раздел "Сводная таблица мероприятий по минимизации рисков по проблемам по безопасности".

В данном разделе перечисляются проблемы по безопасности и представляется резюме мероприятий по минимизации рисков, предложенных для каждой проблемы по безопасности. При наличии более одного плана минимизации рисков (часть V ПУР), для каждого из них представляется отдельная таблица.

209. Часть VI ПУР, раздел "Планируемая пострегистрационная деятельность по оценке эффективности и развитию фармаконадзора".

Таблица в данном разделе представляет список планируемых мероприятий в отношении исследования эффективности и дальнейшего изучения проблем по безопасности. Целью является представление обзора запланированного пострегистрационного развития лекарственного препарата в отношении оценки эффективности и фармаконадзора, а также рассмотрение основных этапов, связанных с каждым исследованием или мероприятием. Данная таблица объединяет таблицы из разделов 196 и 198. В каждой строке таблицы указывается причина проведения исследования, название и краткое описание исследования, сроки и основные этапы выполнения.

210. Часть VI ПУР, раздел "Резюме изменений, внесенных в ПУР".

В разделе представляется информация в табличной форме с перечнем всех существенных изменений, внесенных в ПУР, в хронологическом порядке. Информация включает, в частности, дату включения в план новых проблем по безопасности или исключения обозначенных ранее, даты добавления или окончания новых исследований безопасности, краткое резюме изменений, внесенных в план мероприятий по минимизации рисков, а также даты согласования данных изменений.

211. Часть VII ПУР "Приложения к плану управления рисками".

ПУР содержит следующие приложения:

Приложение 1 ПУР:	Текущая версия (или предлагаемая, если лекарственный препарат не зарегистрирован) инструкции по медицинскому применению и листка-вкладыша
Приложение 2 ПУР:	Краткий обзор выполняемых и завершенных программ клинических исследований (испытаний)
Приложение 3 ПУ:	Краткий обзор выполняемых и завершенных программ фармакоэпидемиологических исследований

Приложение 4 ПУР:	Протоколы предлагаемых и проводимых исследований по части III ПУР
Приложение 5 ПУР:	Специальные формы последующего наблюдения за нежелательными реакциями
Приложени 6 ПУР:	Протоколы предлагаемых и проводимых исследований по части IV ПУР
Приложение 7 ПУР:	Новые доступные отчеты об исследованиях (испытаниях)
Приложение 8 ПУР:	Подробная информация о предложенных дополнительных мероприятиях по минимизации рисков (если применимо)
Приложение 9 ПУР:	Другие вспомогательные данные (включая ссылочный материал)

Глава 32. Взаимосвязь между ПУР и ПОБ

212. Основными пострегистрационными документами фармаконадзора являются ПУР и ПОБ. Главной целью ПОБ является интегрированная пострегистрационная оценка риска и пользы, в то время как целью ПУР является пре- и пострегистрационное управление балансом риска и пользы и планирование, таким образом данные документы являются взаимодополняющими. ПОБ рассматривает общий профиль безопасности как часть интегрированной оценки риска и пользы лекарственного препарата в установленные временные периоды, поэтому в нем рассматриваются общий профиль риска и пользы лекарственного препарата (в гораздо более широком диапазоне возможных нежелательных реакций). Предполагается, что лишь небольшая часть рисков классифицируются как важные идентифицированные или важные потенциальные риски и рассматриваются в качестве проблем по безопасности в рамках ПУР.

В случае если ПОБ и ПУР представляются одновременно, ПУР отражает заключение по профилю безопасности и эффективности, сделанное в ПОБ. В частности , если в ПОБ сделан вывод о выявлении нового сигнала и его отнесению к числу важных идентифицированных или важных потенциальных рисков, данный риск включается в число проблем по безопасности в обновленную версию ПУР, представляемую одновременно с ПОБ. План по фармаконадзору и план минимизации рисков в этом случае соответствующим образом обновляются с отражением предложений держателя регистрационного удостоверения по дальнейшему изучению данной проблемы по безопасности и мерам минимизации сопряженного риска.

213. Принципы оценки планов управления рисками.

Основные вопросы, рассматриваемые при подготовке или пересмотре плана управления рисками для лекарственного препарата:

214. Спецификация по безопасности:

1) включаются ли в спецификацию безопасности все соответствующие части;

2) пересматриваются ли все соответствующие данные при составлении спецификации по безопасности, т.е. имеются ли важные (нерешенные) вопросы из других разделов досье, нерассмотренные в спецификации по безопасности;

3) если часть целевой популяции не изучалась, включены ли соответствующие проблемы по безопасности в связи с потенциальными рисками и отсутствующей информацией;

4) какие существуют ограничения базы данных по безопасности, и какую степень уверенности она обеспечивает в отношении правильности оценки профиля безопасности лекарственного препарата;

5) включает ли спецификация по безопасности оценку специфических рисков, в частности, применение не по одобренным показаниям, риск неправильного применения и развития зависимости, риск медицинской ошибки, передачи инфекционных агентов;

6) представляет ли спецификация по безопасности реальное отражение проблем по безопасности (т.е. важные выявленные риски, важные потенциальные риски и важная отсутствующая информация), касающихся лекарственных препаратов;

7) содержит ли спецификация по безопасности генерического лекарственного препарата все проблемы по безопасности, установленные для референтного лекарственного препарата;

8) соответствует ли указанное место лекарственного препарата в терапевтическом арсенале предполагаемому назначению и современной медицинской практике.

215. План фармаконадзора:

1) все ли проблемы по безопасности, устанавливаемые спецификацией по безопасности, включены в план фармаконадзора;

2) достаточно ли рутинных мероприятий по фармаконадзору (как это представлено в описании системы фармаконадзора) или имеется необходимость в проведении дополнительных мероприятий по фармаконадзору;

3) дано ли четкое определение и описание деятельности по фармаконадзору в плане по фармаконадзору, является ли данная информация достаточной для идентификации или характеристики рисков или представления отсутствующей информации;

4) включает ли ПУР соответствующие и адекватные предложения для мониторинга медицинских ошибок при применении лекарственного препарата;

5) являются ли предложенные дополнительные исследования (испытания) необходимыми и (или) полезными;

6) согласно представленным проектам протоколов исследований являются ли предлагаемые исследования в плане фармаконадзора адекватными для изучения научных вопросов и выполнимыми;

7) определены ли соответствующие основные сроки и этапы в отношении предлагаемых мер, представления результатов и обновления плана фармаконадзора.

216. Планы пострегистрационных исследований безопасности:

1) соответствует ли описание эффективности лекарственного препарата и информации об исследованиях и конечных точках, на которых она основывалась, содержанию досье;

2) носят ли какие-либо из предложенных исследований рекламный характер (т.е. исследование, не ставящее перед собой достоверный научный вопрос в качестве первоочередной цели и предназначенное для повышения спроса на лекарственный препарат);

3) насколько надежны данные по эффективности и существует ли необходимость запроса на проведение дальнейших исследований эффективности в качестве условия получения регистрационного удостоверения.

217. Мероприятия по минимизации рисков:

1) соответствующим ли образом информация о лекарственном препарате отражает все важные выявленные риски и важную отсутствующую информацию;

2) необходимо ли включить в информацию о лекарственном препарате потенциальные риски, достаточно актуальные в отношении безопасного и эффективного применения лекарственного препарата;

3) соответствует ли предлагаемая формулировка о рисках и их выявлении информации и рекомендациям в инструкции по медицинскому применению;

4) рассмотрел ли держатель регистрационного удостоверения пути снижения риска медицинских ошибок при применении лекарственного препарата;

5) была ли эта информация включена в соответствующую информацию о лекарственном препарате, меры (включая разработку конструкции устройства в случае необходимости) и дизайн упаковки;

6) были ли предложенные мероприятия по минимизации рисков адекватными рискам и достаточными;

7) были ли предложены дополнительные мероприятия по минимизации рисков и были ли оценены как соразмерные рискам и адекватно обоснованные;

8) включено ли подробное описание предложенных методик для измерения и оценки эффективности мероприятий по минимизации рисков и являются ли они целесообразными;

9) были ли критерии оценки эффективности дополнительных мероприятий по минимизации рисков определены изначально.

218. При оценке обновления:

1) были ли новые данные включены в спецификацию по безопасности;

2) были ли в план фармаконадзора внесены соответствующие изменения (если это необходимо с учетом новых данных);

3) насколько эффективными были введенные мероприятия по минимизации рисков;

4) были ли в случае необходимости предложены изменения в мероприятия по минимизации рисков;

5) свидетельствуют ли новые данные о том, что требуется официальная оценка соотношения польза-риск (если это еще не было сделано в ПОБ).

219. Системы качества и управление документацией.

Несмотря на то, что в процесс написания ПУР вовлекается множество экспертов, окончательную работу по его качеству, точности и научной целостности осуществляет уполномоченное лицо по фармаконадзору в Республике Казахстан. Держатель регистрационного удостоверения обновляет ПУР, когда становится доступной новая информация, и применяет принципы обеспечения качества, изложенные в разделе 2 " Требования к системе качества" данного руководства. Держатель регистрационного удостоверения обеспечивает контроль и документирование процедуры представления ПУР в уполномоченную организацию с указанием дат представления и всех значительных изменений, внесенных в каждую версию ПУР. Данные записи, ПУР и любые документы, имеющие отношение к информации в рамках ПУР, подвергаются проверке квалифицированными инспекторами по фармаконадзору.

Глава 33. Требования к представлению ПУР

Параграф 1. Ситуации, в которых предоставляется ПУР

220. Представление ПУР или, в соответствующих случаях, его обновление, требуется в любое время в течение жизненного цикла лекарственного препарата.

221. При первичной подаче заявления на государственную регистрацию лекарственного препарата ПУР представляется в следующих случаях:

1) при подаче на государственную регистрацию лекарственного препарата, содержащего ранее не зарегистрированное в Республике Казахстан действующее вещество;

2) при подаче на государственную регистрацию лекарственного препарата, содержащего ранее не зарегистрированную в Республике Казахстан комбинацию действующих веществ;

3) при заявлении на государственную регистрацию лекарственного препарата биологического происхождения.

Уполномоченная организация запрашивает ПУР при заявлении на государственную регистрацию лекарственного препарата в иных случаях, когда обеспечение применения лекарственного препарата при превышении пользы над риском требует введения дополнительных мероприятий по фармаконадзору или мероприятий по минимизации рисков.

222. Уполномоченная организация запрашивает представление ПУР в следующих случаях:

1) при внесении значительных изменений в существующее удостоверение о государственной регистрации, область применения, аспекты производственного процесса:

новая лекарственная форма;

новый способ введения;

новый способ производства биотехнологических лекарственных препаратов;

введение педиатрических показаний;

другие значительные изменения в показаниях.

2) при существовании проблемы по безопасности, оказывающей влияние на соотношение польза-риск;

3) при продлении удостоверения о государственной регистрации, если в отношении лекарственного препарата имеется существующий ПУР.

Параграф 2. Требования в особых ситуациях

223. Как правило, представляются все части ПУР. Тем не менее, в некоторых случаях, описанных ниже, в соответствии с концепцией пропорциональности, некоторые части или модули опускаются, если только уполномоченный орган не представляет иных требований. Тем не менее, любые проблемы по безопасности, выявленные в отношении референтного лекарственного препарата в разделе, исключенном из общего представления ПУР, включают в модуль CVIII ПУР, за исключением случаев, когда они больше не являются актуальными.

В случае первичной подачи на регистрацию генерических лекарственных препаратов, для которых по оригинальным лекарственным препаратам введен ПУР, разделы CII-CV спецификации по безопасности опускаются. Раздел CVI основан на представлении информации о проблемах по безопасности, установленных для оригинального лекарственного препарата, если только генерический лекарственный препарат не отличается по своим свойствам настолько существенно, что это влияет на профиль безопасности, либо если иное не требует уполномоченный орган. При условии , если в отношении оригинального лекарственного препарата не введено никаких дополнительных мероприятий по фармаконадзору или проведению исследований эффективности, в качестве условия для получения регистрационного удостоверения, части III и IV ПУР и раздел о планируемом пострегистрационном развитии в части VI ПУР не представляются.

При представлении обновления ПУР, включается модуль CV ПУР.

При подаче заявления на включение нового показания на уже зарегистрированный на протяжении 10 лет на территории Республики Казахстан лекарственный препарат, данные клинических исследований (испытаний), связанные с уже одобренными показаниями, исключаются из модуля CIII ПУР, а модуль CIV ПУР включает информацию только в отношении целевых групп популяции по новому показанию,

если только уполномоченный орган не представляет иных требований. Тем не менее, возможно включение данных об опыте использования уже зарегистрированных лекарственных препаратов у особых групп населения, являющихся предметом рассмотрения модуля CIV ПУР.

При подаче заявления на первичную государственную регистрацию требования по представлению данных по разделам ПУР приведены в таблице 1.

Таблица 1. Требования к представлению информации по разделам ПУР при подаче заявления на получение удостоверения о государственной регистрации

Тип подачи	Часть I	Часть II. Раздел CI	Часть II. Раздел CII	Часть II. Раздел CIII	Часть II. Раздел CIV	Часть II. Раздел CV	Часть II. Раздел CVI
Новое активное вещество	+	+	+	+	+	+	+
Биоаналог	+	+	+	+	+	+	+
Генерический лекарственный препарат	+						+
Фиксированные комбинации	+	+	‡	‡	+	+	+
Аналогичное активное вещество	+	+		*		+	+
‡ Опускаться в определенных случаях * Модифицированные требования							

Продолжение таблицы

Часть II. Раздел CVIa	Часть II. Раздел CVII	Часть II. Раздел CVIII	Часть III	Часть IV	Часть V	Часть VI	Часть VII
+	+	+	+	+	+	+	+
+	+	+	+	+	+	+	+
+	+	+		*	+	*	+
+	+	+	+	+	+	+	+
+	+	+	+	+		+	+
‡ Опускаться в определенных случаях * Модифицированные требования							

3) Первоначальный ПУР для лекарственных препаратов, находящихся в обращении на территории Республики Казахстан на протяжении 10 лет.

Если уполномоченная организация не определяет иные требования, то держатель регистрационного удостоверения, обязанный представить первоначальный ПУР для реализуемых на рынке Республики Казахстан лекарственных препаратов, опускает модули CII и CIV при соблюдении следующих условий:

1) лекарственный препарат размещен на рынке за 10 лет или ранее до установления требования к ПУР;

2) требование к ПУР не связано с подачей заявления на внесение значительного изменения в существующее регистрационное удостоверение, область применения, аспекты производственного процесса.

Если условие 2 не применимо, данные клинических исследований (испытаний), связанные с этими изменениями, представляются в модуле CIII ПУР, а модуль CIV ПУР исключается.

Обсуждение существующих пострегистрационных данных и их применимости к целевым группам пациентов подробно расписывается в разделе CV ПУР.

Параграф 3. Обновление плана управления рисками

224. Если ПУР ранее представлен держателем регистрационного удостоверения при процедуре регистрации для действующего вещества, любые последующие представления имеют вид обновления за исключением случаев, когда оговариваются иные требования. Каждое представление ПУР имеет четкий номер версии и датируется. Это относится к представлению ПУР полностью или только его части или модуля. Версии с изменениями, имеющие идентифицирующую информацию, представляются вместе с сопроводительным письмом, включающим подробное описание изменений с момента последней представленной версии.

225. Сроки представления обновлений ПУР устанавливаются при его введении и также являются условием сохранения регуляторного статуса. Данные установленные сроки являются максимально допустимыми и не снимают работу с держателя регистрационного удостоверения по контролю профиля безопасности лекарственного препарата и требование по представлению обновленного ПУР в случае выявления значительных изменений в оценке соотношения польза-риск соответствующих лекарственных препаратов, включенных в ПУР, вне установленного графика подачи обновлений.

Если с момента последнего представления в ПУР не вносится никаких изменений (т.е. плановое обновление происходит вскоре после окончания процедуры), держатель регистрационного удостоверения представляет письмо, объясняющее отсутствие изменений, и по согласованию с уполномоченным органом не представляет обновление ПУР.

Если не оговорено иное, в случаях, когда ПОБ и ПУР являются необходимыми для лекарственного препарата, плановые обновления ПУР представляются в то же время, что и ПОБ.

После обновления ПУР план по минимизации рисков при необходимости включает оценку эффективности и результатов рутинных и (или) дополнительных мероприятий по минимизации рисков.

226. Уполномоченная организация обеспечивает доступность отчетов по результатам оценки представляемых ПУР и резюме ПУР через соответствующий веб-портал.

Глава 34. Организация работы с информацией о нежелательных реакциях на лекарственные препараты

Параграф 1. Структуры и процессы

227. Уполномоченная организация и держатель регистрационного удостоверения осуществляют сбор и упорядочение всех сообщений о нежелательных реакциях, связанных с применением лекарственных препаратов, полученных из различных источников без предварительного запроса и по запросу.

Система фармаконадзора обеспечивает сбор достаточного количества сообщений о нежелательных реакциях, и их последующую научно обоснованную оценку, надлежащую оценку качества собранных сообщений о нежелательных реакциях в отношении подлинности, точности, последовательности, возможности проверки полноты данных для их клинической оценки.

Система фармаконадзора позволяет своевременно валидировать отчеты о нежелательных реакциях и обмениваться ими с уполномоченными органами и держателями регистрационных удостоверений в сроки, установленные законодательством.

228. Сообщения, полученные без запроса

229. Спонтанное сообщение - это сообщение, которое специалист системы здравоохранения, пациент (потребитель) направляет в адрес уполномоченной организации, держателя регистрационного удостоверения или другой организации без предварительного запроса со стороны последних, и описывает одно или более нежелательных реакций у пациента, при назначении одного или более лекарственных препаратов. К спонтанным сообщениям не относятся сообщения, полученные в ходе исследований или иных форм организованного сбора данных о нежелательных реакциях на лекарственные препараты.

Первоисточником о нежелательной реакции является лицо, предоставившее информацию о развитии нежелательной реакции. Если информация об одной нежелательной реакции поступает от нескольких первоисточников, таких как специалист системы здравоохранения, пациент (потребитель), данные по всем первоисточникам вносятся в раздел "Первоисточник" формы сообщения о нежелательной реакции.

Стимулирование получение сообщений, являющееся следствием "Обращений к специалистам системы здравоохранения", публикаций в прессе, опроса специалистов системы здравоохранения представителями держателей регистрационных

удостоверений или судебных исков в отношении класса лекарственных средств, также являются спонтанными сообщениями.

Сообщения о нежелательных реакциях от пациента или потребителя обрабатывают как спонтанные сообщения независимо от последующего медицинского подтверждения.

В случае получения спонтанного сообщения о развитии нежелательного явления, без указания наличия причинно-следственной связи, данное нежелательное явление рассматривается как нежелательная реакция. Все поступающие спонтанные сообщения, представляемые специалистами системы здравоохранения, пациентами или потребителями, рассматриваются как нежелательные реакции исходя из того, что их представление содержит предположение первоисточника сообщения о наличии взаимосвязи. Исключение составляют сообщения, в которых репортером сделано указание об отсутствии взаимосвязи между нежелательным явлением и приемом лекарственного препарата.

230. Сообщения о нежелательных реакциях, опубликованные в медицинской литературе. Научно-медицинская литература является важным источником информации для мониторинга профиля безопасности и соотношения польза-риск лекарственных препаратов, в особенности в отношении обнаружения новых сигналов, связанных с безопасностью, либо актуальных вопросов по безопасности. Держатель регистрационного удостоверения проводит систематический обзор литературы широко используемых справочных баз данных не реже одного раза в неделю, а также осведомлен о публикациях в медицинских изданиях и соответствующим образом информируют о них отдел безопасности компании. Обзор литературы включает использование баз данных, содержащих максимальное количество ссылок на статьи, имеющие отношение к мониторируемому лекарственному препарату.

Держатель регистрационного удостоверения просматривает сообщения о нежелательных реакциях, публикуемых в научно-медицинской литературе, в том числе опубликованные абстракты в материалах конференций или проекты монографий, для выявления и регистрации сообщения о нежелательных реакциях, представляющие собой спонтанные сообщения или сообщения, выявленные в ходе неинтервенционных пострегистрационных исследований.

Если в публикации упоминается несколько лекарственных препаратов, то держатель регистрационного удостоверения рассматривает только те лекарственные препараты, которые определяются автором публикации как имеющие, по меньшей мере, возможную причинно-следственную взаимосвязь с выявленными нежелательными реакциями. Это относится также к сообщениям, опубликованным в научно-медицинской литературе в стране, в которой зарегистрирован препарат, но не осуществлялось коммерческое внедрение лекарственного препарата.

Валидные сообщения подлежат представлению в уполномоченный орган согласно требованиям действующего законодательства. Начало отсчета времени, установленного для представления сообщения о нежелательной реакции, является момент, когда в распоряжении держателя регистрационного удостоверения оказалась информация по случаю нежелательной реакции, отвечающая требованиям по минимальной информации как для срочного репортирования. Оформляется один случай нежелательной реакции для каждого идентифицируемого пациента и представляется ссылка на публикации для оценки информации. Ссылку на публикацию приводится как источник сообщения о нежелательной реакции.

231. Сообщения из других источников. Держатель регистрационного удостоверения в случае получения сообщения о нежелательной реакции из немедицинских источников, в частности, из непрофильной прессы или других средств информации, обрабатывает ее как спонтанное сообщение. Держатель регистрационного удостоверения прорабатывает случай для получения минимальной необходимой информации, которая представляет собой валидное сообщение о нежелательной реакции. Данный тип сообщений обрабатывается как спонтанные сообщения с применением к ним требований по времени репортирования, как и для иных спонтанных сообщений.

232. Информация о подозреваемых нежелательных реакциях из Интернета или цифровых средств информации. Держатель регистрационного удостоверения регулярно просматривает Интернет или цифровые средства информации (веб-сайт, веб-страница, блог, социальная сеть, интернет-форум, чат-рум, портал по теме здравоохранения), находящиеся под его управлением на наличие потенциальных сообщений о нежелательных реакциях. В данном контексте цифровые средства информации считаются спонсируемыми компанией, если держатель регистрационного удостоверения владеет, оплачивает или контролирует их. При этом пожертвование (финансовое или иное) в адрес организации (сайта) производителем лекарственных препаратов (держателем регистрационного удостоверения) не относится к владению, при условии, что производитель лекарственных препаратов (держатель регистрационного удостоверения) не контролирует окончательное содержание сайта.

Периодичность просмотра указанных источников обеспечивает выполнение требований по времени представления валидных сообщений о нежелательных реакциях в уполномоченный орган, считая со дня размещения информации.

Держатель регистрационного удостоверения ведет мониторинг специальных интернет-сайтов или цифровых средств информации, таких как сайты поддержки пациентов или групп с определенными заболеваниями, на наличие информации, требующей составления сообщения. Периодичность мониторинга этих сайтов или цифровых средств информации определяется рисками, связанными с мониторируемым лекарственным препаратом.

Случаи подозреваемых нежелательных реакций из Интернета или цифровых средств информации, полученные без запроса, обрабатываются как спонтанные сообщения с применением к ним требований по времени репортирования, как и для иных спонтанных сообщений.

В отношении случаев нежелательных реакций из Интернета или цифровых средств информации, идентифицируемость составителя сообщения относится к существованию реального лица, т.е. возможности проверить правильность контактных данных составителя отчета (в частности, наличие действительного адреса электронной почты). Контактные данные используют только для целей фармаконадзора. Если отсутствует страна первоисточника, то в качестве страны первоисточника используют страну получения информации, в зависимости от места проведения мониторинга.

Если держателю регистрационного удостоверения становится известно о сообщении нежелательной реакции, описанной в цифровых средствах информации, спонсором которых компания не является, держатель регистрационного удостоверения проводит оценку о необходимости срочного репортирования сообщения.

233. Сообщения о нежелательных реакциях, полученные по запросу - сообщения, полученные от систем организованного сбора данных, включают клинические исследования (испытания), неинтервенционные исследования (испытания), регистры, персонализированные программы использования незарегистрированных лекарственных препаратов, другие программы использования незарегистрированных лекарственных препаратов в связи с исключительными обстоятельствами из соображений сострадания и мониторинга заболеваний, опросы пациентов или медицинских работников, или сбор данных по эффективности или приверженности пациентов. Сообщения о нежелательных реакциях, полученные от какой-либо из этих систем сбора данных, не относятся к спонтанным сообщениям.

В рамках процедуры репортирования сообщения о нежелательных реакциях, полученные по запросу, сообщения, полученные в ходе исследований (испытаний), подвергаются оценке причинно-следственной связи с целью их отнесения к случаям срочного репортирования.

Параграф 2. Валидация сообщений

234. Срочному репортированию подлежат только индивидуальные сообщения о нежелательных реакциях, имеющие положительные результаты валидации. Все сообщения о нежелательных реакциях до их представления в уполномоченную организацию подвергаются валидации на наличие минимальной требуемой информации. Минимальная требуемая информация включает:

1) идентифицируемый репортер (первоисточник), который идентифицируется по имени или инициалам, адресу или квалификации (в частности, врач, провизор, фармацевт, другой медицинский специалист, пациент (потребитель) или другое лицо,

не являющееся специалистом системы здравоохранения). Репортер считается идентифицируемым в случае наличия контактных данных, обеспечивающих возможность подтверждения сообщения или выполнить последующее наблюдение, при необходимости. Все стороны, представляющие информацию о случае нежелательной реакции, в том числе дополнительную информацию по запросу, являются идентифицируемыми. Если репортер не желает представлять контактные данные, сообщение о нежелательной реакции является валидным при условии, что организация, проинформированная о случае, способна подтвердить его напрямую с репортером;

2) идентифицируемый пациент, с указанием инициалов, идентификационного номера пациента, даты рождения, возраста или возрастной группы, пола. Информация о пациенте является максимальной;

3) по меньшей мере, один подозреваемый лекарственный препарат;

4) по меньшей мере, одна подозреваемая нежелательная реакция. В случае утверждения первоисточником в прямой форме об отсутствии наличия причинно-следственной связи между назначением лекарственного препарата и нежелательной реакцией, и получатель (уполномоченный орган или держатель регистрационного удостоверения) согласен с этим, сообщение определяется как не валидное индивидуальное сообщение о нежелательной реакции, ввиду неполной требуемой минимальной информации. Сообщение определяется как не валидное индивидуальное сообщение о нежелательной реакции, если сообщается о перенесенной нежелательной реакции без представления ее описания.

235. При сборе сообщений о нежелательных реакциях через Интернет или цифровые средства информации термин "идентифицируемый" относится к возможности проверки существования репортера (составителя сообщения) и пациента.

236. При отсутствии какого-либо элементов минимальной информации, перечисленных в пункте 233, случай считается неполным и не подлежит процедуре срочного репортирования сообщения о нежелательной реакции. Уполномоченная организация и держатель регистрационного удостоверения осуществляют сбор недостающих данных в сообщениях. Сообщения о нежелательных реакциях, с неполной минимальной информацией, регистрируются в рамках системы фармаконадзора для использования в текущей деятельности, по оценке безопасности.

237. Если одной стороне (уполномоченной организации или держателю регистрационного удостоверения) становится известно, что репортер мог сообщить о нежелательной реакции также другой заинтересованной стороне, сообщение, тем не менее, считается валидным сообщением о нежелательной реакции. Сообщение о нежелательной реакции включает всю важную информацию, необходимую для обнаружения дублирующего сообщения.

238. При пострегистрационных неинтервенционных исследованиях, в случае наличия несогласие между исследователем и держателем регистрационного

удостоверения или спонсором исследования по вопросу оценки причинно-следственной связи между назначением подозреваемого лекарственного препарата и развитием нежелательной реакции, случай не переводится в более низкую категорию по степени достоверности взаимосвязи. В сообщении о нежелательной реакции представляются мнения исследователя, держателя регистрационного удостоверения или спонсора исследования.

Параграф 3. Последующая работа с сообщениями о нежелательных реакциях

239. При первоначальном получении неполной информации в сообщениях о нежелательных реакциях, проводится последующая работа по получению дополнительной информации для проведения научной оценки случаев развития нежелательных реакций.

240. Методы последующей работы направлены на оптимизацию сбора недостающей информации. Устные сведения подтверждаются письменно по возможности. Деятельность по фармаконадзору ведется образом, мотивирующим первоисточник (репортер) представлять новую информацию, важную для научной оценки вопросов безопасности.

241. В случаях, получения неполной информации непосредственно от пациента или потребителя, предполагающего наличие нежелательной реакции, предпринимаются попытки получения согласия на контакт с соответствующим медицинским работником, с целью получения дополнительной информации. В случае подтверждения (полностью или частично) медицинским работником такого случая, отражают данную информацию в индивидуальном сообщении о нежелательной реакции, составленном потребителем или пациентом.

242. В отношении нежелательных реакций, связанных с применением лекарственных препаратов биологического происхождения, указывается точное торговое название лекарственного препарата и номер партии.

Параграф 4. Управление данными

243. Обращение и хранение электронных данных и бумажных сообщений о нежелательных реакциях осуществляется таким же образом, как и другие медицинские записи, включая соблюдение требований по обеспечению конфиденциальности в отношении идентифицируемости пациентов и репортеров, и в соответствии с требованиями законодательства о неприкосновенности данных. Не разглашаются идентифицируемые персональные сведения о специалистах (репортерах) системы здравоохранения, составляющих отчеты.

244. Доступ к документам и базам данных предоставляется только уполномоченному персоналу с целью обеспечения сохранности и конфиденциальности

данных по фармаконадзору. Требование по обеспечению безопасности данных распространяется на все этапы прохождения и обращения данных, а также на время их передачи.

245. В случае передачи данных фармаконадзора в пределах организации или между организациями, применяется такой механизм, при котором имеется подтверждение того, что все уведомления получены; обеспечен процесс подтверждения и (или) сверки. Информация по сообщению о случае развития нежелательной реакции передается только между заинтересованными лицами в анонимном формате.

246. Обеспечен "онлайн" доступ к данным в электронном формате.

247. Процедура использования терминологии мониторируется и валидируется с помощью систематического аудита или в виде периодической выборочной оценки системы обеспечения качества. Персонал обучается в части ввода данных по использованию терминологий. Квалификация персонала периодически подтверждается . Сообщения о нежелательных реакциях, полученные от первоисточника (репортера), обрабатываются непредвзято, без трансформации информации и вмешательства, а также во время ввода данных или передачи электронных данных исключены приписывания. Сообщения содержат дословный текст, используемый в первоисточнике , или его точный перевод. Исходный дословный текст кодируется с использованием соответствующей терминологии.

248. Хранение данных в электронном формате обеспечивает прослеживаемость (" аудиторский след") всех введенных или измененных данных, в том числе даты и источники полученных данных, а также даты и места, передачи данных.

249. Регулярно проверяется база данных для обнаружения и обработки дублирующих сообщений о нежелательных реакциях.

Параграф 5. Управление качеством

250. Уполномоченная организация и держатель регистрационного удостоверения имеет систему управления качеством для соответствия необходимым стандартам качества на каждой стадии обращения с сообщениями о нежелательных реакциях, как сбор, передача, управление данными, кодирование и архивирование данных, валидация случая, оценка случая, получение последующей информации и представление индивидуальных сообщений о нежелательных реакциях. Соответствие сохраненных данных исходным сообщениям и сообщениям, содержащим информацию о последующей оценке, проверяют с помощью процедур контроля качества, для валидации сопоставлением с исходными данными или их изображениями. Для чего обеспечен ограниченный доступ к данным первоисточника (в частности, письма, сообщения по электронной почте, записи телефонных разговоров, которые включают подробные сведения о реакциях) или изображению данных источника.

251. Письменные стандартные рабочие процедуры обеспечивают четкое распределение ролей и обязанностей, ясность поставленных задач для всех задействованных сторон. Разработано и внедрено положение о надлежащем контроле и изменение системы. Требование распространяется на деятельность, на которую заключен контракт с третьими сторонами. Процедуры третьих сторон проверяются на соответствие применяемым требованиям.

252. Проводится соответствующее обучение персонала, непосредственно осуществляющего фармаконадзор, а также персонала других отделов, которые получают или обрабатывают сообщения по безопасности (в частности, отдел клинической разработки, продаж, медицинской информации, юридический, контроля качества). Обучение включает соответствующие разделы законодательства и руководств в сфере фармаконадзора, а также специальное обучение по осуществлению обработки отчетов.

Глава 35. Особые ситуации. Использование лекарственных препаратов во время беременности или кормления грудью

Параграф 1. Беременность

253. Проводится отслеживание случаев, в которых эмбрион или плод подвергались воздействию лекарственных средств (посредством воздействия на мать, либо передачи лекарственного средства через сперму после воздействия на отца) для сбора информации об исходе беременности и возможном влиянии на развитие ребенка. Принимается во внимание длительность периода полувыведения действующего вещества (или одного из его метаболитов) при оценке возможности воздействия на плод лекарственного препарата, в случае его приема до зачатия.

Обеспечивается наличие наиболее подробных сведений в сообщениях о воздействии лекарственных препаратов во время беременности с целью возможности выполнения оценки причинно-следственной связи. Для этих случаев разрабатываются и используются стандартные вопросники.

Отдельные случаи с нежелательным исходом, связанные с приемом лекарственных препаратов во время беременности, классифицируются как серьезные нежелательные реакции и подлежат срочному репортированию в соответствии с требованиями законодательства.

Это, в особенности, относится к следующим случаям:

1) сообщения о врожденных аномалиях или отставании в развитии плода или ребенка;

2) сообщения о смерти плода и самопроизвольном аборте;

3) сообщения о подозреваемых нежелательных реакциях у новорожденного, которые классифицируются как серьезные.

Не подлежат срочному репортированию иные случаи, такие как сообщения о прерывании беременности без информации о врожденном пороке развития, сообщения о воздействии на беременность без данных об исходе или сообщения, в которых имеется нормальный исход без подозреваемой нежелательной реакции. Данные сообщения обрабатываются, как и другие сообщения о нежелательных реакциях на лекарственный препарат.

В определенных случаях все сообщения о воздействии лекарственного препарата в период беременности подлежат срочному репортированию. Данное требование или условие включается в ПУР и обусловлено наличием противопоказаний по применению во время беременности или выраженной тератогенностью лекарственного препарата и необходимостью обязательного тщательного последующего мониторинга (в частности, в отношении талидомида, изотретиноина).

При выявлении сигнала о возможном тератогенном эффекте (в частности, группа сходных аномальных исходов) незамедлительно уведомляют уполномоченный орган и уполномоченную организацию.

Параграф 2. Кормление грудью

254. Подлежат сообщению подозреваемые нежелательные реакции, возникшие у младенцев после воздействия лекарственного средства при его проникновении в грудное молоко.

Параграф 3. Использование лекарственного препарата в педиатрии и для пожилых людей

255. В случае получения сообщения от специалиста системы здравоохранения, пациента или потребителя прилагаются все возможные усилия для получения информации о возрасте или возрастной группе пациента, для установления потенциальных сигналов безопасности, характерные для определенной группы населения.

Уполномоченная организация и держатель регистрационного удостоверения осуществляют мониторинг каких-либо последующих проблем по безопасности и принимают соответствующие меры по работе с ними в случае применение лекарственного препарата среди групп пациентов, не включенных в утвержденную инструкцию по медицинскому применению. Держатель регистрационного удостоверения и уполномоченная организация мотивируют составление и представление сообщений обо всех подозреваемых нежелательных реакциях в случаях применения среди групп населения, не включенных в инструкцию по медицинскому применению.

Параграф 4. Сообщения о передозировке, злоупотреблении, неправильном применении, медицинских ошибках или воздействии, связанном с профессиональной деятельностью.

256. В случае если передозировка, злоупотребление, неправильное применение, медицинская ошибка, воздействие, связанное с профессиональной деятельностью, не привели к развитию нежелательной реакции, они не подлежат процедуре срочного репортирования. Эти данные учитываются в соответствующем ПОБ и ПУР, если это применимо. В случае если сообщения содержат данные по безопасности, влияющие на соотношение польза-риск лекарственного препарата, в этом случае уполномоченные органы уведомляются в соответствии с требованиями законодательства.

Параграф 5. Отсутствие терапевтической эффективности

257. Регистрируются сообщения об отсутствии терапевтической эффективности и выполняется последующая работа по обеспечению полноты информации. Данные сообщения не подлежат срочному репортированию и учитываются в ПОБ. В следующих случаях требуется представление сообщений об отсутствии терапевтической эффективности в течение 15-дневного срока: отсутствие терапевтической эффективности при применении лекарственного препарата для лечения заболеваний, представляющих угрозу жизни (включая угрожающие жизни инфекционные заболевания, вызванные чувствительными микроорганизмами, либо развитием нового устойчивого штамма бактерии, ранее считавшегося восприимчивыми), а также в случае, если подозреваемыми лекарственными препаратами являются вакцины и контрацептивы.

В отношении вакцин сообщаются случаи отсутствия эффективности, в частности, для выделения потенциальных сигналов о сниженной иммуногенности в подгруппе вакцин, сниженном иммунитете или замещении штамма. Такие сигналы требуют оперативных действий и дальнейшего изучения в пострегистрационных исследованиях безопасности.

Параграф 6. Срочное репортирование индивидуальных сообщений о нежелательных реакциях и иной информации по безопасности лекарственного препарата

258. Представлению в уполномоченную организацию подлежат только сообщения о нежелательных реакциях, прошедшие валидацию. Отсчет времени для срочного репортирования сообщений начинается с того момента, как только информация, содержащая минимальные критерии для представления сообщения, стала доступна держателю регистрационного удостоверения, включая медицинских представителей и подрядчиков. Эта дата считается датой начала отсчета ("день ноль").

В тех случаях, когда держатель регистрационного удостоверения установил контрактные договоренности с лицом или организацией, существуют точные процедуры и подробные соглашения между держателем регистрационного удостоверения и лицом (организацией), для обеспечения выполнения держателем

регистрационного удостоверения обязательств по представлению сообщений о нежелательных реакциях. Данные процедуры определяют, в частности, процессы обмена информацией о безопасности, в том числе временные шкалы и обязанности по представлению сообщений о нежелательных реакциях в уполномоченные органы. Избегают дублирования представления сообщений в уполномоченные органы.

В отношении индивидуальных сообщений о нежелательных реакциях, описанных в научно-медицинской литературе, отсчет времени ("день ноль") начинается от даты осведомленности о публикации, содержащей минимальную информацию. Существуют подробные соглашения для гарантирования того, что держатель регистрационного удостоверения выполняет требования законодательства по репортированию, в случае наличия контрактных договоренностей с лицом (организацией) по выполнению поисков информации в литературе и (или) по составлению сообщений о нежелательных реакциях.

Если получена дополнительная важная информация в отношении ранее представленного сообщения о нежелательной реакции, отсчет времени для составления последующего сообщения начинается от даты получения дополнительной информации. Важная последующая информация, подлежащая составлению сообщения - новая медицинская или административная информация, которая оказывает влияние на оценку или управление случаем, или которая изменится ее критерии тяжести. Несущественная информация включает обновленные комментарии по оценке случаев или исправления типографических ошибок предыдущих версий.

Параграф 7. Требования по срочному репортированию сообщений о нежелательных реакциях

259. Держатель регистрационного удостоверения в срок до 15 календарных дней от даты получения самостоятельно или уполномоченным представителем минимальной требуемой информации (Параграф 6) представляет в уполномоченную организацию:

1) сообщение о серьезной нежелательной реакции на лекарственный препарат, выявленной на территории Республики Казахстан;

2) сообщение о серьезной непредвиденной нежелательной реакции на лекарственный препарат, выявленной на территории иных стран.

Установленный срок репортирования применяется к первичной и к последующей информации о нежелательной реакции на лекарственных препарат.

В случае переведения нежелательной реакции из категории серьезной нежелательной реакции в несерьезную нежелательную реакцию, данная информация представляется в уполномоченный орган в срок не более 15 календарных дней.

260. Держатель регистрационного удостоверения представлять индивидуальные сообщения о нежелательных реакциях в уполномоченную организацию в электронном формате. Формат индивидуальных сообщений о нежелательных реакциях

соответствует руководству Международной конференции по гармонизации " Управление данными по клинической безопасности-элементы данных для передачи сообщений об индивидуальных случаях нежелательных реакций" E2B. При составлении сообщении о нежелательных реакциях руководствуются действующей версии Медицинского словаря терминологии MedDRA Международной конференции по гармонизации (ICH).

Параграф 8. Требования по срочному репортированию иной информации по безопасности лекарственных препаратов

261. Срочному представлению в срок до 15 календарных дней подлежит следующая важная информация по безопасности, которая свидетельствует об изменениях в соотношении польза-риск лекарственного препарата:

1) превышение ожидаемой частоты серьезных нежелательных реакций, которое оказывает влияние на соотношение польза-риск лекарственного препарата;

2) ограничения в распространении лекарственного препарата, отзыв, непродление, аннулирование или приостановка действия регистрационных удостоверений на территории других стран по причинам, связанным с безопасностью и эффективностью лекарственного препарата, инициированные уполномоченными органами или держателями регистрационных удостоверений данного лекарственного препарата;

3) внесение существенных изменений в рекомендации по медицинскому применению на территории других стран по причинам, связанным с безопасностью лекарственного препарата;

4) проблема по безопасности, выявленная в ходе неинтервенционного пострегистрационного исследования, клинического исследования или доклинического исследования;

5) данные по безопасности, установленные в результате деятельности по выявлению сигнала, которые оказывают влияние на соотношение польза-риск;

6) проблемы по безопасности, связанные с применением лекарственного препарата не в соответствии с утвержденной инструкцией по медицинскому применению;

7) проблемы по безопасности, связанные с ошибочной информацией в утвержденной инструкции по медицинскому применению или в маркировке лекарственного препарата;

8) недостаточная эффективность (или ее отсутствие) лекарственных препаратов, применяемых при патологии, представляющей угрозу для жизни, а также вакцин и контрацептивных средств;

9) проблемы по безопасности, обусловленные поставками сырья.

Данная информация по безопасности представляется в уполномоченный орган в письменном виде. Представление вышеуказанной информации по безопасности или эффективности лекарственного препарата осуществляется незамедлительно, как только

о ней становится известно держателю регистрационного удостоверения или его уполномоченному представителю. В представляемой информации описывают вышеуказанные данные по безопасности или эффективности и действия или меры, предлагаемые в отношении подозреваемого лекарственного препарата. Указанные аспекты профиля безопасности подлежат отражению и анализу в соответствующих разделах ПОБ лекарственного препарата.

Глава 36. Сбор сообщений о нежелательных реакциях

Параграф 1. Обязанности уполномоченной организации

262. Уполномоченная организация создает систему сбора и регистрации всех сообщений о подозреваемых нежелательных реакциях, выявленных на территории Республики Казахстан и на которые обращают внимание специалисты системы здравоохранения, пациенты или потребители, либо держатель регистрационного удостоверения.

Уполномоченный орган принимает все соответствующие меры для мотивирования специалистов системы здравоохранения на представление сообщений о подозреваемых нежелательных реакциях в уполномоченную организацию.

В целях оптимизации процедуры представления информации о нежелательных реакциях стандартные структурированные бланки на веб-основе широкодоступны на веб-порталах вместе с информацией о различных способах представления информации о подозреваемых нежелательных реакциях, связанных с применением лекарственных препаратов.

Уполномоченная организация обеспечивает включение в единую базу данных нежелательных реакций всех представленных и оцененных как валидные сообщений о серьезных нежелательных реакциях, выявленных на территории Республики Казахстан.

Принимаются меры по выражению признательности за работу по представлению сообщений о нежелательных реакциях, включая представление дополнительной информации репортерами.

При представлении сообщений о нежелательных реакциях со стороны держателя регистрационного удостоверения, уполномоченная организация привлекает держателя регистрационных удостоверений к последующей работе с сообщениями.

Уполномоченная организация обеспечивает систему информирования о любой подозреваемой нежелательной реакции, на которую обратили внимание специалисты любого другого органа, ведомства, учреждения или организации по безопасности пациентов, и чтобы эти сообщения были представлены в национальную базу данных.

Параграф 2. Обязанности держателей регистрационных удостоверений

263. Каждый держатель регистрационного удостоверения имеет систему сбора и регистрации всех сообщений о подозреваемых нежелательных реакциях, доведенных до его сведения, как представленные в рамках спонтанного репортирования специалистами системы здравоохранения, пациентами или потребителями, так и полученные в ходе пострегистрационных исследований. Держатель регистрационного удостоверения создает механизмы, обеспечивающие возможность прослеживания и последующей работы с сообщениями о нежелательных реакциях.

Обязанность по сбору сведений о подозреваемых нежелательных реакциях держателей регистрационных удостоверений распространяется на сообщения, относящиеся к лекарственным препаратам, владение которыми не исключаются на основе названия действующего вещества, состава, номера партии, способа введения, страны первоисточника или страны развития подозреваемой нежелательной реакции.

Параграф 3. Спонтанные сообщения

264. Держатель регистрационного удостоверения регистрирует все спонтанные сообщения о подозреваемых нежелательных реакциях, возникающих в Республике Казахстан или за его пределами. Это включает сообщения о подозреваемых нежелательных реакциях, полученные в электронном виде или какими-либо другими подходящими способами. Держатель регистрационного удостоверения использует свои веб-сайты для содействия сбора сведений о подозреваемых нежелательных реакциях, предоставив бланки для составления сообщений о нежелательных реакциях или соответствующие контактные данные для прямой связи.

Параграф 4. Сообщения, полученные по запросу

265. Держатель регистрационного удостоверения регистрирует все сообщения о подозреваемых нежелательных реакциях, выявленных в ходе пострегистрационных исследований на территории Республики Казахстан или за ее пределами. В число сообщений, полученных по запросу, входят сообщения, полученные по результатам организованного сбора данных, инициируемого, управляемого или финансируемого держателем регистрационного удостоверения. Они также включают неинтервенционные пострегистрационные исследования, программы использования лекарственного препарата в связи с исключительными обстоятельствами из соображений сострадания, персонализированные программы использования незарегистрированного лекарственного препарата, другие программы поддержки пациентов и мониторинга заболеваний, реестры, программы поддержки пациентов и сбор информации об эффективности или приверженности пациентов лечению.

Держатель регистрационного удостоверения имеет механизмы сбора полной и всесторонней информации о случаях при первичном составлении сообщений по

результату получения спонтанного сообщения в целях обеспечения возможности выполнения надлежащей оценки и в случае применимости требований по срочному репортированию в уполномоченную организацию.

Параграф 5. Сообщения, полученные в ходе неинтервенционных исследований

266. В отношении данных неинтервенционных исследований, проводится различие между исследованиями со сбором первичных данных напрямую от пациентов и специалистов системы здравоохранения и дизайнами исследований, основанные на вторичном использовании данных, такие как пересмотр медицинских карт или электронных записей здравоохранения, систематические пересмотры или мета-анализы .

Сообщение составляется в случае, когда репортером или держателем регистрационного удостоверения предполагается наличие как минимум возможной причинно-следственной связи с подозреваемым лекарственным препаратом; сообщения о нежелательных явлениях, в которых причинно-следственная связь оценивается как сомнительная, включают в заключительный отчет об исследовании:

1) в отношении неинтервенционных исследований с первичным сбором данных напрямую от пациентов и специалистов системы здравоохранения, представлению подлежат сообщения о нежелательных реакциях, в отношении которых репортер или держатель регистрационного удостоверения имеет подозрения о возможной причинно-следственной связи с подозреваемым лекарственным препаратом. Исследователи направляют в соответствующие уполномоченные органы, если это применимо, другие сообщения о нежелательных реакциях, в отношении которых имеются подозрения в связи с лекарственными препаратами, не входящими в число исследуемых и где отсутствуют взаимодействия с исследуемым лекарственным препаратом;

2) при проведении неинтервенционных исследований, основанных на вторичном использовании данных, представление сообщений о выявляемых нежелательных реакциях не требуется. Все данные по выявленным нежелательным реакциям суммируются в заключительном отчете по исследованию;

3) в случае сомнений держатель регистрационного удостоверения уточняет требования о представлении сообщений о нежелательных реакциях в уполномоченной организации;

4) держатель регистрационного удостоверения соблюдает требования законодательства, применяемые к представлению сообщений о случаях подозреваемых нежелательных реакций в организации этики и исследователям.

Параграф 6. Программа использования лекарственного препарата в связи с исключительными обстоятельствами из соображений сострадания, персонализированная программа использования незарегистрированного лекарственного препарата

267. Если держатель регистрационного удостоверения или специалист системы здравоохранения извещены и выявляют подозреваемую нежелательную реакцию в рамках проведения программы использования лекарственного препарата в связи с исключительными обстоятельствами из соображений сострадания или персонализированной программы использования незарегистрированного лекарственного препарата, сообщения о нежелательных реакциях представляются следующим образом:

1) в случае если нежелательная реакция выявляется при выполнении активного поиска, представляют сообщения только о нежелательных реакциях, для которых причинно-следственная связь с применением подозреваемого лекарственного препарата определяется первоисточником или держателем регистрационного удостоверения, как минимум, как возможная. Их рассматривает как сообщения о нежелательных реакциях, полученных по запросу;

2) в случае если нежелательная реакция выявляется не в рамках активного поиска или запроса, все нежелательные и непреднамеренные реакции на лекарственный препарат рассматриваются как сообщения о подозреваемой нежелательной реакции, полученной не по запросу, и сообщение представляется соответствующим образом.

Параграф 7. Программа поддержки пациентов

268. Программа поддержки пациентов - схема организованного сбора данных, где держатель регистрационного удостоверения собирает данные, относящиеся к применению лекарственного препарата. Примерами являются пострегистрационные программы поддержки пациентов и мониторинга заболеваний, мониторинг пациентов, сбор информации о приверженности пациентов лечению, мониторинг в рамках систем компенсации или возмещения.

Можно вести активный поиск нежелательных реакций в ходе выполнения различных типов систем организованного сбора данных, в этом случае их учитывают, как сообщения, полученные по запросу. Составляются отчеты только на нежелательные реакции, где репортером или держателем регистрационного удостоверения подозревается как минимум возможная причинно-следственная связь.

В случае если в рамках системы организованного сбора данных нежелательная реакция была выявлена не в рамках активного поиска или запроса, все нежелательные и непреднамеренные реакции на лекарственный препарат, которые были сообщены держателю регистрационного удостоверения специалистом здравоохранения или

пациентом, рассматривают как сообщения о подозреваемой нежелательной реакции, полученной не по запросу, и сообщение представляются соответствующим образом.

Параграф 8. Сообщения, опубликованные в научно-медицинской литературе

269. Держатель регистрационного удостоверения осуществляет мониторинг публикаций в научно-медицинской литературе во всех странах, в которых разрешено применение соответствующих лекарственных препаратов с выполнением требований по представлению сообщений о нежелательных реакциях в уполномоченный орган согласно требований законодательства.

Срочному репортированию не подлежат следующие сообщения (информация) о нежелательных реакциях, выявленные при мониторинге публикаций научно-медицинской литературы, если статьи из литературы, представляют собой обобщенные анализы данных из общедоступных баз данных или указывают сведения о пациентах в виде таблиц или построчных перечислений. Эти типы статей описывают нежелательные реакции, которые развиваются в группе пациентов, принимающих определенный лекарственный препарат с целью выявления или количественной оценки угрозы по безопасности. Данные статьи часто связаны с фармакоэпидемиологическими исследованиями и их главной целью является обнаружение или оценка определенных рисков, которые могли бы повлиять на общее соотношение польза-риск лекарственного препарата.

Сведения по безопасности, представленные в этих типах статей, рассматриваются в соответствующих разделах ПОБ и принимаются во внимание при анализе влияния на соотношение польза-риск лекарственного препарата. Незамедлительно уведомляют уполномоченную организацию, в случае какой-либо новой информации по безопасности, влияющей на соотношение польза-риск лекарственного препарата.

Параграф 9. Подозреваемые нежелательные реакции, связанные с дефектом качества или фальсифицированными лекарственными препаратами

270. Если сообщение о подозреваемой нежелательной реакции связано с применением подозреваемого или подтвержденного фальсифицированного лекарственного препарата или лекарственного препарата, имеющего ненадлежащее качество, данное сообщение, в случае отнесения его к валидному сообщению, подлежит репортированию.

В указанных случаях в целях охраны общественного здоровья требуется осуществление срочных мер, таких как отзыв с рынка одной или более дефектной серии лекарственного препарата. Держатель регистрационного удостоверения имеет систему, обеспечивающую незамедлительную оценку и расследование полученного сообщения о подозреваемой нежелательной реакции, связанной с

фальсифицированным лекарственным препаратом или дефектом качества лекарственного препарата. В случае подтверждения наличия дефекта качества незамедлительно уведомляют непосредственного производителя лекарственного средства и уполномоченную организацию.

Параграф 10. Подозреваемая передача инфекционного агента через лекарственный препарат

271. Инфекционным агентом считается любой патогенный либо непатогенный микроорганизм, вирус или инфекционная частица (в частности, прион, протеин, передающие трансмиссивную губчатую энцефалопатию).

Подозрение на передачу инфекционных агентов через лекарственный препарат рассматривается как серьезная нежелательная реакция, подлежащая срочному репортированию в уполномоченный орган и уполномоченную организацию. Данное требование распространяется также на вакцины.

Передача возбудителя инфекции подозревается на основании клинических признаков или симптомов, лабораторных результатов, указывающих на наличие инфекции у пациента, подвергшегося воздействию лекарственного препарата. Уделяется особое внимание на обнаружение инфекции или возбудителя инфекции, с известной потенциальной передачей через лекарственный препарат, но при этом учитывается риск появления неизвестных возбудителей.

При оценке подозреваемой передачи инфекционного агента посредством лекарственного препарата соблюдается осторожность и проводится различие, между причиной (инъекция или прием) и источником инфекции (контаминация) и клиническим состоянием пациента на момент предполагаемого инфицирования (иммунодепрессивное состояние или предшествующая вакцинация).

Подтверждение контаминации (включая несоответствующую инактивацию или ослабление вирулентности (аттенуацию) возбудителей инфекции как активных веществ) подозреваемого лекарственного препарата усиливает доказательство передачи возбудителя инфекции и подозрение на наличие дефекта качества.

Параграф 11. Период между подачей заявления на государственную регистрацию и получением удостоверения о государственной регистрации

272. В период между подачей заявления на государственную регистрацию и получением удостоверения о государственной регистрации, в случае появления информации, влияющую на соотношение польза-риск лекарственного препарата держатель регистрационного удостоверения обеспечивает незамедлительное представления данной информации в уполномоченную организацию.

Параграф 12. Период после приостановления действия или аннулирования удостоверения о государственной регистрации

273. Держатель регистрационного удостоверения продолжает собирать любые сведения о подозреваемых нежелательных реакциях, относительно лекарственного препарата с приостановленным удостоверением о государственной регистрации с выполнением требований срочного репортирования, при таковых случаях.

В случае аннулирования удостоверения о государственной регистрации держатель регистрационного удостоверения продолжает собирать сведения о подозреваемых нежелательных реакциях в целях, в частности, облегчения оценки в случае развития отсроченных нежелательных реакций, либо в случаях получения нежелательных реакциях, представляемых ретроспективно.

Параграф 13. Период во время чрезвычайной ситуации в здравоохранении

274. Чрезвычайная ситуация в здравоохранении - признанная Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ) угроза общественному здоровью. В случае чрезвычайной ситуации в здравоохранении вносятся поправки в требования к регулярному составлению отчетов. Такие поправки рассматриваются индивидуально и размещаются в виде извещений на веб-сайте уполномоченной организации.

Параграф 14. Сообщения на основе судебных исков в отношении лекарственных препаратов

275. Сообщения, возникающие по результатам судебных исков в отношении лекарственных препаратов, относятся к сообщениям, полученными без запроса. Представляются сообщения только о нежелательных реакциях, в которых репортером или держателем регистрационного удостоверения предполагается наличие как минимум возможной причинно-следственной связи с подозреваемым лекарственным препаратом. В этих случаях срочное репортирование осуществляется согласно требованиям, установленным законодательством.

Глава 37. Подготовка индивидуальных сообщений о нежелательных реакциях

Параграф 1. Информация о подозреваемых, взаимодействующих и сопутствующих лекарственных препаратах

276. В сообщении о нежелательной реакции указываются подозреваемые, взаимодействующие и (или) сопутствующие лекарственные препараты с указанием режимов дозирования и дат начала и окончания терапии. В отношении комбинированных лекарственных препаратов, которые содержат более одного активного вещества, каждое действующее вещество указывается отдельно.

Если сообщается, что описываемый случай нежелательной реакции связан только с терапевтическим классом, он считается неполным и не отвечает критериям срочного

репортирования сообщения о нежелательной реакции. Ведется последующая деятельность по случаю нежелательной реакции, для сбора недостающей информацию о подозреваемом лекарственном препарате.

277. Описание подозреваемой нежелательной реакции выполняется согласно действующей версии Медицинского словаря терминологии MedDRA Международной конференции по гармонизации (ICH).

Параграф 2. Описание нежелательной реакции и оценка причинно-следственной связи

278. Для каждого индивидуального случая представляется вся имеющаяся информация по развившейся нежелательной реакции. Информация представляется в логической временной последовательности, в хронологии изменения состояния пациента, включая клиническое течение, терапевтические меры, исход и полученную последующую информацию. Описание всестороннее, самостоятельное "медицинский отчет", содержащее все известные важные клинические и связанные с этим (лабораторные, диагностические и иные) сведения, включая характеристику пациента, подробности лечения, историю болезни, клиническое течение явления(-й), диагноз, нежелательные реакции и их исход и любая другая информация, подтверждающая или опровергающая подозреваемые нежелательные реакции. В случаях, когда это применимо, обобщаются важные результаты вскрытия или результаты посмертного исследования.

Уполномоченная организация и держатель регистрационного удостоверения, дополнительно к оценке причинно-следственной связи первоисточника (репортера), если она представлена, комментируют отношение причинно-следственной связи между подозреваемым лекарственным препаратом и нежелательной реакцией.

279. В описании нежелательной реакции фиксируются результаты анализов и процедур, выполненных с целью диагностики или подтверждения реакции, или явления, включая анализы, проведенные для исследования причины, не связанной с лекарственным препаратом (в частности, серологические анализы на инфекционный гепатит при подозрении на гепатит, вызванный лекарственным препаратом). Подлежат сообщению и положительные, и отрицательные результаты исследований.

Параграф 3. Последующая информация

280. Отправитель сообщения о нежелательной реакции, в случае получения новой важной медицинской информации, направляет ее незамедлительно. Важная новая информация включает, новую подозреваемую нежелательную реакцию, изменение в оценке причинно-следственной связи и любую новую информацию или данные об

изменении первоначальной (предшествующей) информации, или случаи, влияющие на медицинскую оценку. Идентификация важной новой информации, требующей срочного репортирования, подвергается медицинскому заключению.

Ситуации, когда критерии серьезности и (или) оценка причинно-следственной связи по отдельным случаям снижаются (в частности, последующая информация приводит к изменению критериев серьезности с серьезной нежелательной реакции на несерьезную; оценка причинно-следственной связи меняется с установленного уровня взаимосвязи на сомнительную взаимосвязь) оцениваются как значительные изменения, и подлежат сообщению согласно требованиям, срочного репортирования информации.

В случае, если последующая информация вносит незначительные изменения в изначальные данные и оценку, она не подлежит срочному репортированию. Примеры незначительных изменений включают незначимые изменения некоторых дат, без влияния на оценку или передачу случая, или исправления опечаток в предыдущей версии. Тем не менее, последующая информация подлежит медицинскому экспертному заключению в отношении значимости, так как в ряде случаев формальная оценка является недостаточной (в частности, изменение в дате рождения представляет существенное изменение информации о возрасте пациента).

Параграф 4. Аннулирование случаев

281. Аннулированный случай - случай, который более не учитывается в процедурах оценки. Аннулирование осуществляется при обнаружении ошибочности случая, либо в случае дублированных отчетов. Процесс аннулирования случая выполняется посредством уведомления репортера о том, что случай более не является действительным. Однако сообщение сохраняется в базе данных фармаконадзора репортера.

Глава 38. Сотрудничество со Всемирной Организацией Здравоохранения

282. Уполномоченная организация обеспечивает регулярное представление сообщений о выявленных на территории Республики Казахстан подозреваемых нежелательных реакций на лекарственные препараты в Сотрудничающий Центр Всемирной Организации Здравоохранения с целью их включения в базу данных нежелательных реакций Всемирной Организации Здравоохранения.

Глава 39. Периодический отчет по безопасности

Параграф 1. Понятие и цели периодического отчета по безопасности

283. Периодический отчет по безопасности (далее - ПОБ) представляет собой документ по фармаконадзору, целью которого является представление держателем

регистрационного удостоверения оценки соотношения польза-риск лекарственного препарата на определенных этапах пострегистрационного периода.

Уполномоченная организация выполняет оценку ПОБ для определения возможных новых выявленных рисков и их влияния на оценку соотношения польза-риск лекарственного препарата. По результатам оценки уполномоченный орган определяет необходимость выполнения дальнейших исследований или испытаний безопасности, или эффективности лекарственного препарата, принятия уполномоченных решений в отношении регистрационного статуса лекарственного препарата или внесения изменений в утвержденную инструкцию по медицинскому применению лекарственного препарата в целях обеспечения его применения при превышении пользы над риском.

284. Основной целью ПОБ является представление исчерпывающего и критического анализа соотношения польза-риск лекарственного препарата с учетом всех новых данных по безопасности и их кумулятивного влияния на профиль безопасности и эффективности лекарственного препарата. ПОБ является инструментом пострегистрационной оценки соотношения польза-риск лекарственного препарата на определенных этапах жизненного цикла лекарственного препарата.

285. В процессе пострегистрационного применения лекарственного препарата выявляется новая информация по безопасности, на основании оценки которой держатель регистрационного удостоверения постоянно осуществляет анализ влияния новых данных на соотношение польза-риск, переоценку данного показателя, а также определяет необходимость оптимизации соотношения польза-риск путем введения эффективных мер по управлению рисками и их минимизации.

Параграф 2. Принципы оценки соотношения польза-риск в ПОБ

286. Оценка соотношения польза-риск носит непрерывный характер на протяжении всего жизненного цикла лекарственного препарата в целях обеспечения защиты здоровья населения и повышения безопасности пациентов путем реализации эффективных мер минимизации риска. Основой для анализа является информация по безопасности и эффективности, собираемая на протяжении соответствующих промежутков времени, составляющих отчетные периоды. Оценка включает следующие этапы:

1) критический анализ всей информации по безопасности, полученной за отчетный период с определением возможных выявленных новых сигналов, свидетельствующих о новых потенциальных или идентифицированных рисках, либо дополнении имеющихся знаний по ранее идентифицированным рискам;

2) критическое обобщение всей полученной за отчетный период информации по безопасности и эффективности лекарственного препарата (как в рамках клинических

исследований или испытаний, так и при применении в медицинской практике) с оценкой влияния этих данных на соотношение польза-риск лекарственного препарата;

3) выполнение интегрального анализа соотношения польза-риск на основании всех кумулятивных данных, имеющихся за период от даты первой регистрации в какой-либо из стран, даты первой регистрации для проведения интервенционного клинического исследования в какой-либо из стран;

4) обобщение информации по мерам минимизации риска, которые могли выполняться или планируются;

5) определение плана оценки сигналов и рисков и (или) предложений по дополнительной деятельности по фармаконадзору.

Параграф 3. Принципы подготовки ПОБ

287. Держатель регистрационного удостоверения готовит один ПОБ для всех своих лекарственных препаратов, содержащих одно и то же действующее вещество или одну и ту же комбинацию действующих веществ по всем одобренным показаниям, способам введения, формам выпуска и режимам дозирования. В определенных случаях требуется представление данных по отдельным показаниям, формам выпуска, способам введения или режимам дозирования в отдельном разделе ПОБ с соответствующим отражением аспектов профиля безопасности, без подготовки отдельного ПОБ. В случае отличной формы выпуска с полностью отличными показаниями к медицинскому применению подготавливается отдельный ПОБ.

Параграф 4. Содержание ПОБ

288. ПОБ включает кумулятивные данные, полученные от даты регистрации, с направленностью на новую информацию, полученную за отчетный период. Кумулятивная информация рассматривается при выполнении общей оценки безопасности и интегрированной оценки соотношения польза-риск.

ПОБ включает обобщающую информацию по всем источникам получения значимых данных по эффективности и безопасности, которые учитываются при выполнении очередной оценки соотношения польза-риск и которые имеются в распоряжении держателя регистрационного удостоверения. Указанная информация включает:

1. Обобщающая информация по результатам медицинского применения:

1) данные спонтанного репортирования;

2) данные медицинской литературы;

3) данные, полученные в ходе активных методов мониторинга (в частности, анализ внутренних или внешних бах данных);

4) сигналы по безопасности, находящиеся на рассмотрении у держателя регистрационного удостоверения;

5) информация от партнеров по маркетингу или дистрибьюции.

2. Обобщающая информация по клиническим исследованиям или испытаниям:

1) продолжающиеся клинические исследования (испытания) или иные исследования (испытания), которые выполняются держателем регистрационного удостоверения или его представителем, либо которые были завершены в отчетный период;

2) терапевтическое применение исследуемого лекарственного препарата;

3) обсервационные или эпидемиологические исследования;

4) исследования по оценке использования лекарственного препарата;

5) доклинические исследования (токсикологические и исследования in vitro);

6) клинические исследования, выполняемые партнерами держателя регистрационного удостоверения по разработке или размещению на рынке лекарственного препарата;

7) клинические исследования, в которых была выявлена недостаточная терапевтическая эффективность, что оказывает на оценку соотношения польза-риск лекарственного препарата.

3. Обобщающая информация из других источников:

1) данные из иных источников, имеющих отношение к оценке эффективности или безопасности лекарственных препаратов аналогической фармакотерапевтической группы;

2) иные ПОБ или отчеты по безопасности разрабатываемых лекарственных препаратов (в частности, контрактных партнеров или инициаторов исследований);

3) важная информация, полученная после завершения подготовки ПОБ.

289. ПОБ включает следующие разделы:

1. Титульный лист, включая удостоверяющую подпись;

2. Краткое изложение основного содержания;

3. Таблица содержания отчета:

1) введение;

2) регистрационный статус в мире;

3) меры, принятые за отчетный период, в связи с данными по безопасности;

4) изменения, внесенные в справочную информацию по безопасности лекарственного препарата;

5) оценка количества пациентов, подвергшихся воздействию лекарственного препарата:

общее количество пациентов, подвергшихся воздействию в клинических исследованиях;

общее количество пациентов, подвергшихся воздействию по данным применения на рынке.

6) обобщенные табличные данные:

справочная информация;

обобщенная информация по серьезным нежелательным реакциям, выявленным в ходе клинических исследований;

обобщенная информация по данным пострегистрационного применения.

7) резюме важных данных, полученных в ходе клинических исследований за отчетный период:

завершенные клинические исследования;

продолжающиеся клинические исследования;

длительный последующий мониторинг;

иное терапевтическое применение лекарственного препарата;

новые данные по безопасности в отношении назначения фиксированных комбинаций.

8) данные неинтервенционных исследований;

9) данные других клинических исследований и из других источников;

10) данные доклинических исследований;

11) литература;

12) другие периодические отчеты;

13) недостаточная терапевтическая эффективность в контролируемых клинических исследованиях;

14) важная информация, полученная после завершения подготовки ПОБ;

15) обзор сигналов: новые, рассматриваемые и завершенные;

16) сигналы и оценка риска:

обобщающая информация по проблемам безопасности;

оценка сигнала;

оценка рисков и новой информации;

характеристика рисков;

эффективность мер минимизации риска (если применимо).

17) оценка пользы:

важная базисная информация по эффективности в ходе клинических испытаний и применения в медицинской практике;

новая выявленная информация по эффективности в ходе клинических испытаний и применения в медицинской практике;

характеристика пользы.

18) интегрированный анализ соотношения польза-риск по одобренным показаниям:

контекст соотношения польза-риск - медицинская потребность и важные альтернативы;

оценка процедуры анализа соотношения польза-риск.

19) заключение и действия;

20) приложения к ПОБ.

290. На титульном листе указываются номера отчета (отчеты имеют последовательную нумерацию), наименование лекарственного препарата, международную дату регистрации, отчетный период (либо указание на внеочередной порядок подачи по запросу уполномоченной организации), дату составления отчета, данные держателя регистрационного удостоверения и указание о конфиденциальности информации, включенной в ПОБ. Титульный лист заверяется подписью.

291. Краткое изложение основного содержания. Целью краткого изложения содержания является краткое представление в обобщенном виде содержания и наиболее важной информации, составляющей ПОБ. Данный раздел включает следующую информацию:

1) введение, указание номера отчета и отчетного периода;

2) наименование лекарственного препарата, фармакотерапевтический класс, механизм действия, показания к применению, форма выпуска, доза, способ введения;

3) оценка кумулятивного воздействия в ходе клинических исследований;

4) оценка интервала пострегистрационного применения и кумулятивного воздействия за этот период;

5) число стран, на территории которых разрешено применение лекарственного препарата;

6) обобщенная информация по оценке соотношения польза-риск;

7) принятые и предлагаемые действия, связанные с аспектами профиля безопасности, включая существенные изменения в брошюру исследователя на этапе клинических исследований и в инструкцию по медицинскому применению на пострегистрационном этапе, либо иные меры минимизации риска;

8) заключения.

292. Раздел краткого изложения содержания отчета сопровождается таблицей содержания ПОБ.

Параграф 5. Требования к содержанию каждой части ПОБ

293. Раздел ПОБ "Введение" содержит следующую информацию:

1) международная дата регистрации, отчетный период и порядковый номер отчета;

2) наименование лекарственного препарата, фармакотерапевтический класс, механизм действия, показания к применению, форма выпуска, доза, способ введения;

3) краткое описание популяций, которые получают лечение с назначением лекарственного препарата или были включены в клинические исследования;

4) краткое описание и разъяснение любой имеющей отношение к требуемой информации в ПОБ, которая не была включена в подаваемый ПОБ.

294. Раздел ПОБ "Регистрационный статус в мире". В данном разделе ПОБ представляется краткая обзорная информация, включающая даты первичных регистраций в странах мира, одобренные показания к применению, зарегистрированные формы выпуска и дозировки с указанием действующих на дату подготовки ПОБ регистраций.

295. В разделе ПОБ "Меры, принятые за отчетный период, в связи с данными по безопасности" представляется описание существенных мер, принятых за отчетный период, как в отношении продолжающихся клинических исследований или испытаний, так и пострегистрационного применения, со стороны уполномоченного органа, держателя регистрационного удостоверения, спонсора или заявителя клинических исследований, комитета по мониторингу или оценке данных, комитета по этике на основании данных по безопасности, которые:

1) оказали существенное влияние на соотношение польза-риск зарегистрированного лекарственного препарата; и (или)

2) оказали влияние на проведение конкретного клинического исследования или в целом на программу клинической разработки лекарственного препарата.

В разделе указываются основания для принятия данных мер и при необходимости дополнительная информация, если таковые доступны.

1. меры, принятые в отношении исследуемого лекарственного препарата, включают :

1) отказ в выдаче разрешения на проведение клинического исследования (испытания) по аспектам безопасности или этическим вопросам;

2) частичная или полная приостановка клинического исследования (испытания) либо полная остановка клинического исследования (испытания) ранее планируемого срока по причине выявленных данных безопасности или недостаточной терапевтической эффективности;

3) отзыв исследуемого лекарственного препарата или препарата сравнения;

4) отказ в получении разрешения на применение по показанию, исследуемому в ходе клинического исследования, включая добровольный отзыв подачи заявления на регистрацию;

5) введение мер минимизации риска, включая:

изменения в протокол исследования (испытания), обусловленные данными безопасности или эффективности (такие как, изменение режима дозирования, изменения критериев включения или невключения, введение дополнительных мер по мониторингу субъектов исследования, ограничение продолжительности исследования (испытания);

ограничения исследуемой популяции или показаний к применению:

изменения информированного согласия, связанные с аспектами профиля безопасности;

изменения состава;

дополнительное требование уполномоченного органа по особому порядку представления информации по безопасности лекарственного препарата;

специальное информирование врачей-исследователей или медицинских работников ;

планирование проведения новых исследований, по оценке аспектов профиля безопасности.

2. Меры, принятые в отношении зарегистрированного лекарственного препарата, включают:

1) отказ в продлении действия регистрационного удостоверения;

2) приостановка или отзыв регистрационного удостоверения;

3. Введение плана минимизации риска, включая:

1) существенные ограничения в распространении или введение иных мер минимизации риска;

2) существенные изменения инструкции по медицинскому применению, которые влияют на программу разработки, включая ограничения показаний к назначению или групп пациентов, которым назначается лекарственный препарат;

3) специальное информирование медицинских работников; и

4) требование по проведению пострегистрационного исследования со стороны уполномоченного органа.

296. В Разделе ПОБ "Изменения, внесенные в справочную информацию по безопасности лекарственного препарата" перечисляется информация обо всех существенных изменениях, внесенных в справочную информацию по безопасности лекарственного препарата за отчетный период. Данные существенные изменения включают в разделы противопоказаний, предостережений, особых указаний, дополнение информацией о серьезных нежелательных реакциях, нежелательных реакциях, представляющих особый интерес, реакциях взаимодействия; важные данные продолжающихся и завершенных клинических исследований или испытаний; важные данные доклинических исследований (в частности, изучение канцерогенности). Информация по данным изменениям представляется в соответствующих разделах ПОБ. В приложении к ПОБ прилагается версия справочной информации о безопасности лекарственного препарата с соответствующими изменениями.

Держатель регистрационного удостоверения также представляет о внесенных и находящихся на этапе внесения изменений в инструкцию по медицинскому применению информации на основании обновленной версии основной информации по безопасности держателя регистрационного удостоверения в приложении.

297. Раздел ПОБ "Оценка количества пациентов, подвергшихся воздействию" содержит точную оценку количества пациентов, подвергшихся воздействию лекарственного препарата, включая все данные в отношении объема продаж и

количества назначений. Данная оценка сопровождается качественным и количественным анализом применения в реальной медицинской практике с указанием того, каким образом она отличаться от одобренного применения, основываясь на всех данных доступных держателю регистрационного удостоверения и результатах наблюдательных исследований, по оценке использования лекарственного препарата.

В данном разделе представляется оценка объема и характеристики популяции, подвергшейся воздействию лекарственного препарата, включая краткое описание оценки метода и указания недостатков используемого метода.

Согласующиеся методы по оценке воздействия на субъекта или пациента используются во всех разделах ПОБ для одного лекарственного препарата. Если уместным является замена используемого метода оценки, оба метода и расчеты представляются в ПОБ с обоснованием замены.

298. Подраздел ПОБ "Общее количество пациентов, подвергшихся воздействию в клинических исследованиях" содержит следующую информацию по пациентам, включенным в клинические исследования (испытания) (рекомендуется табличный формат):

1) кумулятивное число субъектов исследования, включенных в продолжающиеся и завершенные клинические исследования (испытания) и подвергшихся воздействию исследуемого лекарственного препарата, плацебо, и (или) активного препарата сравнения от международной даты одобрения разрабатываемого лекарственного препарата. Для лекарственных препаратов, находящихся в обращении длительное время, детальная информация окажется не доступной;

2) более детальная кумулятивная информация по субъектам исследования, подвергшимся воздействию, при наличии (в частности, сгруппированные по возрасту, полу, расовой принадлежности по всей программе разработки);

3) важные различия между исследованиями или испытаниями в отношении назначаемых доз, путей введения, подгрупп пациентов;

4) в случае, если клинические исследования (испытания) проводились на особых группах пациентов (в частности, беременные женщины, пациенты с нарушениями функции почек, печени, сердечно-сосудистой системы; пациенты с клинически значимым генетическим полиморфизмом), представляются данные по воздействию;

5) при наличии существенных различий по времени воздействия между субъектами, рандомизированными на получение исследуемого лекарственного препарата или препарата сравнения, или несоответствий по продолжительности воздействия между клиническими исследованиями или испытаниями, проводится оценка воздействия в выражении субъект-время (пациенто-дни-месяцы или годы);

6) данные по воздействию исследуемого препарата на здоровых добровольцев имеет меньшую значимость для оценки профиля безопасности лекарственного средства в целом, в зависимости от типа наблюдаемых нежелательных реакций, в особенности,

когда пациенты подвергаются воздействию единичной дозы. Подобные данные представляются отдельно с пояснениями в случае необходимости;

7) в случае, если в обобщенной информации по нежелательным реакциям, выявленным в ходе клинических исследований или испытаний, указаны серьезные нежелательные реакции, делается соответствующее указание по оценке воздействия на пациента, когда это возможно;

8) для определенных особо важных клинических исследований или испытаний, демографическая характеристика пациентов представляется отдельно.

299. Подраздел ПОБ "Общее количество пациентов, подвергшихся воздействию, по данным применения на рынке".

В случаях, когда это возможно, представляется отдельная оценка по кумулятивному воздействию (начиная от международной даты регистрации) и воздействию за определенный интервал (от даты окончания сбора данных по предшествующему ПОБ). В разделе представляется оценка по количеству пациентов, подвергшихся воздействию и методу, по которым выполнялись определение и оценка. Представляется обоснование , в случае невозможности осуществления расчета числа пациентов, подвергшихся воздействию. Если невозможно выполнить оценку числа пациентов, представляются альтернативные варианты оценки с указанием метода их выполнения.

Примером альтернативного варианта оценки воздействия является показатель пациент-дней и число назначений (выписываний). В тех случаях, когда вышеуказанные показатели недоступны, используется оценка объема продаж, выраженная в весовых единицах или дозах. Применяется концепция установленной суточной дозы (DDD)для получения данных по воздействию на пациентов.

Данные по воздействию приводятся по следующим категориям использования лекарственного препарата:

1. пострегистрационное применение (за исключением клинических исследований или испытаний):

Проводится и представляется общая оценка. Дополнительно данные представляются с разбивкой по полу, возрасту, показаниям, дозам, формам выпуска и регионам, где это применимо. В зависимости от лекарственного препарата, иные переменные приводятся, как значимые, в частности число выполненных вакцинаций, способ введения и продолжительность лечения.

В случае, выявлении серий сообщений о нежелательных реакциях, предполагающих о наличии сигнала, представляются данные по воздействию внутри соответствующей подгруппы, если это возможно.

2. пострегистрационное применение у особых популяционных групп:

В случае, если на пострегистрационном этапе лекарственный препарат используется у особых популяционных групп, представляется доступная информация в

отношении кумулятивного числа пациентов, подвергшихся воздействию, и используемый метод расчета.

Источники этих данных включают неинтервенционные исследования, разработанные непосредственно для получения данных по особым популяционным подгруппам, включая регистры. Популяции, входящие в оценку по данному разделу, включают, но не ограничиваются следующими:

1) педиатрическая популяция;

2) популяция пожилого возраста;

3) женщины в период беременности и кормления;

4) пациенты с нарушениями функции печени и (или) почек;

5) пациенты с иной важной сопутствующей патологией;

6) пациенты, степень тяжести заболевания которых отлична от исследуемой в ходе клинических исследований;

7) подпопуляции с носительством генетического полиморфизма;

8) пациенты с иной расовой или этнической принадлежностью.

3. особенности применения лекарственного препарата.

В случае, если держателю регистрационного удостоверения известна информация об определенных особенностях применения лекарственного препарата, приводится описание особенностей и проводится соответствующая оценка и интерпретация данных по безопасности.

К числу таких особенностей относится, в частности, применение в медицинской практике по показаниям, не включенным в число одобренных показаний. Если имеются соответствующие данные, держатель регистрационного удостоверения комментирует насколько данное применение поддерживается клиническими протоколами, доказательной базой клинических исследований, либо обусловлено отсутствием в целом зарегистрированных альтернатив. Представляется количественная оценка по объему данного применения, если подобные данные имеются.

300. Раздел ПОБ "Обобщенные табличные данные". Целью данного раздела ПОБ является представление данных по нежелательным реакциям или явлениям, выявленным в ходе клинических исследований в форме обобщенных табличных данных. На усмотрение держателя регистрационного удостоверения приводится графическое отображение определенных аспектов данных с целью облегчения восприятия и понимания.

Отнесение к числу серьезных нежелательных реакций в обобщенных табличных данных соответствует отнесению, сделанному по результатам оценки индивидуальных сообщений о нежелательных реакциях с использованием критериев серьезности, установленных законодательством. Оценка серьезности не меняется при подготовке данных для включения в ПОБ.

301. В подразделе ПОБ "Справочная информация" указывается версия терминологического классификатора, используемого для анализа нежелательных явлений или реакций.

302. В подразделе ПОБ "Обобщенные табличные данные по серьезным явлениям, выявленным в ходе клинических исследований или испытаний" приводится обоснование по приложению, которое включает кумулятивные обобщенные табличные данные по серьезным нежелательным явлениям, выявленным в ходе клинических исследований или испытаний, организованных держателем регистрационного удостоверения, начиная от международной даты одобрения разрабатываемого лекарственного препарата до даты окончания сбора данных по текущему ПОБ. Держатель регистрационного удостоверения обосновывает все исключаемые данные (данные по результатам клинического исследования (испытания) могут быть недоступны на протяжении нескольких лет). Данные в табличной форме группируется в соответствии с классификационным отнесением нежелательных реакций по органо-системным классам для исследуемого лекарственного препарата, а также для препаратов сравнения (активных и плацебо). Когда это является целесообразным, данные представляются в группированном виде по клиническим исследованиям (испытаниям), показаниям, путям введения и иным переменным.

Рассматриваются следующие аспекты:

1) рекомендуется представление оценки причинно-следственной связи по редким нежелательным реакциям. Представляются данные по всем серьезным нежелательным явлением и для исследуемого лекарственного препарата, и для препаратов сравнения и плацебо для проведения группового сравнения, в том числе, в отношении частоты. Представляются данные с отражением взаимосвязи назначаемой дозы и частоты;

2) обобщенные табличные данные включают как ослепленные, так и разослепленные данные по серьезным нежелательным явлениям в клинических исследованиях. Разослепленные данные представляются по результатам завершенных клинических исследований и отдельным индивидуальным случаям, которые были разослеплены по определенным причинам (по аспектам безопасности или выполнения требований незамедлительного репортирования).

Спонсоры (заявители) клинического исследования (испытания) и держатели регистрационных удостоверений не выполняют разослепление непосредственно в связи с подготовкой ПОБ;

3) определенные нежелательные реакции исключаются из обобщающей информации, но все подобные исключения обосновываются в отчете (нежелательные реакции, определенные в протоколе как исключающиеся из процедуры незамедлительного репортирования и только включаемые в общую базу данных по причине того, что они являются присущими целевой популяции, или совпадают с конечными точками).

303. В подразделе ПОБ "Обобщенные табличные данные по данным пострегистрационного применения" представляется обоснование по приложению, включающему в табличной форме обобщающие данные по нежелательным реакциям кумулятивно за весь период и за отчетный период, от даты международной регистрации лекарственного препарата до даты окончания сбора данных. Включаются сведения о нежелательных реакциях, полученных в ходе неинтервенционных исследований и спонтанного репортирования и данные от медицинских и фармацевтических работников, потребителей, пациентов, уполномоченного органа и данных, опубликованных в медицинской литературе. Серьезные и несерьезные нежелательные реакции представляются в отдельных таблицах. В таблице данные распределяются согласно классификации по органо-функциональным классам. По особо важным аспектам профиля безопасности представляются отдельные таблицы нежелательных реакций с группированием данных по показаниям, способу введения и иным параметрам.

304. Раздел ПОБ "Резюме важных данных, полученных в ходе клинических исследований (испытаний) за отчетный период".

Держатель регистрационного удостоверения предоставляет в приложении перечисление организованных им интервенционных клинических исследований с целью возможности идентификации, характеристики и количественной оценки уровня рисков, подтверждения профиля безопасности лекарственного препарата или оценки эффективности мер минимизации риска, которые завершены или продолжают выполняться в отчетный период.

Данные разбиваются на категории по половому и возрастному признаку (в особенности взрослые по сравнению с детской популяцией), показаниям, режимам дозирования и регионам, если применимо.

Сигналы, выявленные в ходе клинических исследований, представляются в табличной форме в разделе 15 ПОБ ("Обзор по сигналам: новые, находящиеся в работе или завершенные"). Для сигналов проводится оценка, по отнесению их к потенциальным или идентифицированным рискам. Риск оценивается и характеризуется в разделе 16) ПОБ ("Оценка рисков и новой информации", "Характеристика рисков") соответственно.

В данном разделе ПОБ представляется обобщающая информация по клинически важным данным эффективности и безопасности, полученными из следующих источников за отчетный период:

305. Подраздел "Завершенные клинические исследования" представляет краткую информацию по клинически важным данным эффективности и безопасности, полученными в результате завершенных за отчетный период клинических исследований (испытаний). Данная информация представляется в сжатом виде или в форме синопсиса и включает информацию, подтверждающую или опровергающую

ранее идентифицированные сигналы по безопасности, а также доказательства по новым сигналам безопасности.

306. Подраздел ПОБ "Продолжающиеся клинические исследования (испытания)".

В случае, если держателю регистрационного удостоверения известна какая-либо клинически важная информация, полученная в ходе продолжающихся клинических исследований (испытаний) (выявленная в ходе промежуточного анализа безопасности либо в результате разослепления выявленных серьезных нежелательных явлений), в данном разделе излагается информация по выявленной новой информации безопасности. Этот раздел также включает информацию, подтверждающая или опровергающая ранее идентифицированные сигналы по безопасности, а также доказательства по новым сигналам безопасности.

307. Подраздел ПОБ "Длительное последующее наблюдение".

В тех случаях, когда имеются данные по длительному последующему наблюдению пациентов, включенных в клинические исследования (испытания), в разделе приводится информация по этим наблюдениям, значимым с точки зрения профиля безопасности.

308. Подраздел ПОБ "Иное терапевтическое применение лекарственных препаратов ".

Данный подраздел ПОБ включает клинически важную информацию по безопасности, полученную в результате других программ, проведенных держателем регистрационного удостоверения, по специальным протоколам (программы расширенного доступа, программы использования в связи с исключительными обстоятельствами из соображений сострадания, индивидуального доступа и иных).

309. Подраздел ПОБ "Новые данные по безопасности в отношении назначения фиксированных комбинаций"

Следующие данные представляются в отношении комбинированной терапии:

1) в случае, если лекарственный препарат одобрен для назначения в качестве компонента фиксированной лекарственной терапии или многокомпонентного режима лекарственной терапии, в разделе обобщаются важные данные по безопасности применения комбинированной терапии;

2) в случае, если лекарственный препарат является комбинированным лекарственным препаратом, данный раздел обобщает важную информацию по безопасности по каждому из индивидуальных компонентов.

310. Раздел ПОБ "Данные неинтервенционных исследований".

В данном разделе обобщается соответствующая информация по безопасности или данные об их влиянии на оценку соотношения польза-риск, полученная по результатам неинтервенционных клинических исследований (испытаний) таких как, обсервационных исследований, эпидемиологических исследований, регистров, программ активного мониторинга, организованных держателем регистрационного

удостоверения, доступных в отчетный период. Раздел включает данные, имеющие отношение к аспектам профиля безопасности, полученные по результатам исследований оценки использования лекарственного препарата.

Держатель регистрационного удостоверения включает в приложение к отчету перечень всех неинтервенционных исследований (испытаний), организованных держателем регистрационного удостоверения, выполненных с целью выявления, характеристики и количественной оценки вызывающих опасения аспектов профиля безопасности, подтверждения профиля безопасности лекарственного препарата или оценки эффективности мер минимизации риска, которые были выполнены или выполняются на протяжении отчетного периода (ПРИБ).

Отчеты о стадии выполнения или итоговые отчеты, подготовленные на протяжении отчетного периода, включаются в приложение к ПОБ.

311. В разделе ПОБ "Данные других клинических исследований и из других источников" обобщается информация, имеющая отношение к оценке соотношения польза-риск лекарственного препарата и полученная по результатам иных клинических исследований либо полученная из иных источников, к которым имелся доступ у держателя регистрационного удостоверения, за отчетный период (результаты мета-анализов рандомизированных клинических исследований, данные по безопасности партнеров по разработке лекарственного препарата и иные).

312. В Разделе ПОБ "Данные доклинических исследований" представляется обобщенная информация по значимым в отношении профиля безопасности данным, полученным в результате доклинических исследований in vivo и in vitro (исследования канцерогенности, репродуктивной токсичности или иммунотоксичности), выполняемых или завершенных в отчетный период. Оценка влияние полученных данных на профиль безопасности представляется в разделе 16 ("Сигнал и оценка риска") и разделе 18 ("Интегрированный анализ соотношения польза-риск по одобренным показаниям") ПОБ.

313. Раздел ПОБ "Литература" включает обобщение полученных новых и значимых данных по безопасности, которые были опубликованы научной литературе, прошедшей экспертную оценку, либо были получены из неопубликованных монографий, имеющие отношение к лекарственному препарату и стали доступны держателю регистрационного удостоверения в отчетный период.

Литературный поиск для подготовки ПОБ шире, чем осуществляемый с целью поиска индивидуальных сообщений о нежелательных реакциях, поскольку включает также исследования, в ходе которых были оценены исходы с точки зрения безопасности в группах субъектов исследования.

Особые аспекты профиля безопасности, подлежащие поиску, но которые не выявлены при осуществлении поиска с целью получения данных по индивидуальным случаям нежелательных реакций, включают:

1) исходы беременности (включая прерывание), не сопровождающиеся нежелательными последствиями;

2) применение в педиатрической популяции;

3) применение по программам использования в связи с исключительными обстоятельствами из соображений сострадания, персонализированным программам назначения;

4) отсутствие эффективности;

5) асимптоматическая передозировка, несоответствующее и неправильное применение;

6) медицинские ошибки, не сопровождавшиеся развитием нежелательных явлений;

7) важные результаты доклинических исследований.

В разделе рассматривается информация по другим активным веществам данной группы, если это применимо.

314. Раздел ПОБ "Другие периодические отчеты".

Данный раздел ПОБ применим только в тех определенных случаях, когда по договоренности с уполномоченной организацией держателем регистрационного удостоверения готовится более одного ПОБ на лекарственный препарат: в случае фиксированной комбинации, лекарственного препарата с множественными показаниями и (или) формами выпуска. В целом держатель регистрационного удостоверения готовит один ПОБ на одно действующее вещество (за исключением случаев, если иное не требуется уполномоченным органом); в случае если подготовлено несколько ПОБ для одного лекарственного препарата, в данном разделе обобщаются значимые данные по безопасности из других ПОБ, если она не представлена в иных разделах данного ПОБ.

В случае наличия доступа, на основании контрактных договоренностей, держатель регистрационного удостоверения предоставляет в обобщенном виде значимые данные по безопасности, полученные в представляемых в ПОБ за отчетный период другими сторонами (спонсорами или иными партнерами).

315. Раздел ПОБ "Недостаточная терапевтическая эффективность в контролируемых клинических исследованиях"

Данные, полученные в ходе клинических исследований, свидетельствующие о недостаточной терапевтической эффективности, либо недостаточной терапевтической эффективности в отношении принятой терапии для лекарственных препаратов, используемых для лечения и профилактики серьезных и жизнеугрожающих заболеваний, свидетельствуют о значительном риске для целевой популяции и подлежат анализу и обобщению в данном разделе ПОБ.

В случае, если это применимо к оценке соотношения польза-риск, данные клинических исследований, демонстрирующие недостаточную терапевтическую

эффективность лекарственных препаратов, не предназначенных для лечения жизнеугрожающей патологии, анализируются в данном разделе.

316. В разделе ПОБ "Важная информация, полученная после завершения подготовки ПОБ" обобщаются потенциально важные данные по безопасности и эффективности, полученные после даты окончания сбора данных, но в период подготовки ПОБ. Примеры включают данные клинически значимых новых публикаций , важные данные последующего наблюдения, клинически важные токсикологические данные, а также все действия держателя регистрационного удостоверения, уполномоченного органа, предпринятые в связи с аспектами профиля безопасности. Новые индивидуальные сообщения о нежелательных реакциях не включаются в раздел, за исключением случаев, когда они представляют важный показательный случай (первый случай развития важного нежелательного явления) или важный сигнал по безопасности. Данные раздела учитываются при оценке риска и новой информации.

317. Раздел ПОБ "Обзор сигналов: новые, рассматриваемые и завершенные".

Целью данного раздела является представление исчерпывающего обзора выявленных сигналов, сигналов на этапе оценки и прошедших оценку за отчетный период.

Держателем регистрационного удостоверения представляется краткое описание метода, который используется для выявления сигналов, а также источники данных для выявления сигналов.

К новым выявленным сигналам относятся сигналы, выявленные за отчетный период . К рассматриваемым сигналам относят сигналы, которые находились на этапе оценки на дату окончания сбора данных. К завершенным относят сигналы, оценка которых была завершена за отчетный период. Сигналы, которые являются одновременно и новыми, и завершенными за отчетный период относятся в раздел завершенных сигналов.

В данный раздел включают данные по рассматриваемым и завершенным за отчетный период сигналам, приведенные в табличной форме. Таблица прилагается к отчету в форме приложения.

На усмотрение держателя регистрационного удостоверения, данная информация включает кумулятивные данные по сигналам и ранее завершенные сигналы, при этом указывается дата, от которой выполнено обобщение по сигналам.

Детальная оценка сигналов включается в раздел ПОБ 16) ("Оценка сигнала" и " Оценка рисков и новой информации").

318. Раздел ПОБ "Сигналы и оценка риска".

319. Подраздел ПОБ "Обобщенная информация по проблемам безопасности".

Целью подраздела является представление базисной обобщающей информации по важным аспектам профиля безопасности, представляющим проблемы по безопасности, с указанием по каждой проблеме по безопасности какая новая информация и оценка по

данным аспектам осуществляется. При определении важности каждого из аспектов риска учитывают следующие факторы:

1) серьезность риска с медицинской точки зрения, включая влияние на индивидуальное состояние пациентов;

2) частота, предсказуемость, предотвратимость и обратимость;

3) потенциальное влияние на общественное здоровье (частота в популяции; размер популяции, подвергшийся воздействию); и

4) общественное принятие риска в случаях влияния на общественное здоровье (отказ от программы вакцинации).

Обобщающая информация представляет имеющиеся сведения по лекарственному препарату от начала отчетного периода ПОБ и отражает:

1) важные идентифицированные риски;

2) важные потенциальные риски;

3) важную отсутствующую информацию.

Для лекарственных препаратов, имеющих спецификацию по безопасности, информация, включаемая в данный подраздел, соответствует обобщающей информации, представленной в текущей версии спецификации по безопасности на момент начала отчетного периода ПОБ.

Для лекарственных препаратов, не имеющих спецификацию по безопасности, данный подраздел представлять информацию по важным идентифицированным, потенциальным рискам и важной отсутствующей информации, связанной с применением лекарственного препарата на основании данных до- и пострегистрационного периода. Примеры включают следующую информацию:

1) важные нежелательные реакции;

2) взаимодействия с другими лекарственными препаратами;

3) выявленные медицинские ошибки, в случаях, не сопровождавшихся развитием нежелательных реакций;

4) взаимодействия с продуктами питания или иными веществами;

5) результаты воздействия при выполнении профессиональной деятельности;

6) классовые фармакологические эффекты.

Обобщение по важной отсутствующей информации оценивает критичность пробелов в имеющихся знаниях по определенным аспектам профиля безопасности для целевых популяций.

320. Подраздел ПОБ "Оценка сигнала".

Информация, представляемая в разделе, обобщает результаты оценки сигналов по безопасности, которая была завершена в отчетный период; существуют две основные категории:

1. сигналы, которые по результатам оценки, отнесенные к категории потенциальных или идентифицируемых рисков, включая отсутствие терапевтической эффективности.

Такие завершенные сигналы описываются в разделе 16) ПОБ ("Оценка рисков и новой информации");

2. сигналы, которые по результатам оценки отклонены как ложные сигналы на основании научной оценки имеющейся на момент проведения процедуры информации. По данной категории сигналов представляется описание каждого сигнала с целью обоснования его отклонения от категории сигнала. Такое описание включается в основной текст ПОБ или в приложение к отчету.

Для сигналов, по которым завершена процедура оценки за отчетный период, рекомендуется соблюдение соответствия между объемом и детализацией данных по оценке сигнала и значимостью данного аспекта профиля безопасности для общественного здоровья, а также степенью достаточности доказательной базы. Данная информация включает следующие аспекты:

1) источник или побудительный момент формирования сигнала;

2) обоснование, имеющее отношение к оценке;

3) методы оценки, включая источники данных, критерии поиска или аналитические подходы;

4) результаты: обобщенная информация по критическому анализу данных, рассматриваемых при оценке сигнала;

5) обсуждение;

6) заключение, включая предлагаемые действия.

321. Подраздел ПОБ "Оценка рисков и новой информации".

Держатель регистрационного удостоверения представляет критическую оценку новой информации за отчетный период в отношении новых или ранее выявленных рисков (важную или иную).

Данный подраздел ПОБ содержит описание и оценку всех рисков, выявленных за отчетный период, а также оценку влияния новых данных на ранее выявленные риски. В раздел не содержит обобщающую или повторяющую информацию, включенную в другие разделы ПОБ, но представляется интерпретация и оценка новой информации применительно к характеристике профиля риска.

Новая информация представляется по следующим видам:

1) новые потенциальные риски;

2) новые идентифицированные риски;

3) новая информация по ранее выявленным рискам (потенциальным и идентифицированным);

4) обновление по важной отсутствующей информации.

Представляется краткое описание важных рисков. Для рисков, относимых к иным и не относимых к "важным" рискам, по которым получена новая информация за отчетный период, уровень детализации соответствует имеющейся доказательной базе по данному риску и значимости его влияния на общественное здоровье.

Вся новая информация по влиянию лекарственного препарата на популяцию, либо данные по ранее отсутствующей информации подвергаются критической оценке. Указываются невыясненные аспекты профилей безопасности, вызывающие опасения и неясные аспекты профиля безопасности.

322. В подразделе ПОБ "Характеристика рисков" описывается характеристика важных идентифицированных рисков и важных потенциальных рисков на основании кумулятивных данных (в том числе не ограничиваемых отчетным периодом) и описывается важная отсутствующая информация.

В случае, когда это применимо, принимая во внимание источник данных, информация по рискам включает следующее:

1) частота;

2) число выявленных случаев (нумератор); точность оценки, принимая во внимание источник данных;

3) объем назначений (деноминатор), выраженное как число пациентов, пациент-месяцев-лет; точность оценки;

4) оценка относительного риска и точность оценки;

5) оценка абсолютного риска и точность оценки;

6) влияние на пациента (влияние на симптомы, качество жизни);

7) влияние на общественное здоровье;

8) факторы риска (индивидуальные факторы риска (рассматривается возраст, беременность, лактация, нарушение функции печени (почек), значимая сопутствующая патология, степень тяжести заболеваний, генетический полиморфизм, расовая и (или) этническая принадлежность), дозы);

9) продолжительность лечения, период риска;

10) предотвратимость (оценивается предсказуемость, возможность мониторировать состояние по индикаторным симптомам или лабораторным параметрам);

11) обратимость;

12) потенциальный механизм;

13) уровень доказательности и неопределенности, включая анализ противоречащих фактов при их наличии.

При подготовке ПОБ для лекарственных препаратов с несколькими показаниями, формами выпуска или способами введения, в случае наличия существенных различий по идентифицированным и потенциальным рискам, считается обоснованным представление данных по рискам раздельно по показаниям, формам выпуска или способам введения.

Представляются следующие разделы:

1) риски, характерные для действующего вещества;

2) риски, характерные для определенных форм выпуска или способов введения (включая воздействие при выполнении профессиональной деятельности);

3) риски, характерные для определенных популяций;

4) риски, связанные с применением без назначения врача (для действующих веществ, которые представлены в формах, отпускаемых по рецепту и без рецепта);

5) проблемы по безопасности, связанные с отсутствием информации.

323. Подраздел ПОБ "Эффективность мер минимизации риска (если применимо)".

Меры минимизации риска включают в себя действия, направленные на предотвращение нежелательных реакций, связанных с воздействием лекарственного препарата, либо снижение степени их тяжести при возникновении. Целью деятельности по минимизации риска является снижение вероятности развития или степени тяжести нежелательных лекарственных реакций.

Меры минимизации риска включают рутинные меры минимизации риска (изменения в инструкцию по медицинскому применению) или дополнительные меры минимизации риска (прямое информирование специалистов системы здравоохранении и (или) образовательные материалы).

В подразделе представляются результаты оценки эффективности мер минимизации риска.

В обобщенном виде представляется соответствующая информация по эффективности и (или) ограничениям конкретных мер минимизации риска по важным идентифицированным рискам, которая была получена за отчетный период. Результаты оценки за отчетный период представляются в приложении к отчету.

324. Раздел ПОБ "Оценка пользы".

325. Подраздел ПОБ "Важная базисная информация по эффективности в ходе клинических испытаний и применения в медицинской практике".

В подразделе суммируется основная информация по эффективности лекарственного препарата в ходе клинических исследований и эффективность, продемонстрированная при применении в медицинской практике от начала отчетного периода. Данная информация относится к одобренным показаниям к применению.

Для лекарственных препаратов с несколькими показаниями, целевыми популяциями и (или) способами введения польза характеризуется отдельно по каждому фактору.

Для лекарственных препаратов, у которых за отчетный период выявлены существенные изменения профиля безопасности или эффективности, данный подраздел включает достаточную информацию по обоснованию обновленной характеристики пользы лекарственного препарата, отраженной в подразделе ПОБ ("Характеристика пользы").

Содержание и степень детализации информации, представленной в разделе, варьирует по различным лекарственным препаратам, включая следующие аспекты, когда это применимо:

1) эпидемиология и происхождение заболевания;

2) характеристика пользы (диагностическое, профилактическое, симптоматическое, болезнь-модифицирующее);

3) важные конечные точки, подтверждающие пользу (влияние на смертность, симптоматику, исходы);

4) доказательства эффективности в клинических исследованиях и медицинской практике по сравнению с препаратом сравнения (сравнительные клинические исследования с активным контролем, мета-анализы, обсервационные исследования);

5) тенденции и (или) доказательства пользы по важным популяционным подгруппам (возрастным, половым, этническим, по степени тяжести заболевания, генетическому полиморфизму) в случае, влияния на оценку соотношения польза-риск.

326. Подраздел ПОБ "Новая выявленная информация по эффективности в ходе клинических исследований и применения в медицинской практике".

Для некоторых лекарственных препаратов за отчетный период существуют случаи получения новой информации по эффективности в клинических исследованиях и медицинской практике, которая подлежит представлению в подразделе. Отдельная информация по доказательной базе в отношении не одобренных показаний по применению не включается в раздел, за исключением случаев, имеющих влияние на оценку соотношения польза-риск.

Особое внимание в подразделе уделяется вакцинам, антиинфекционным и иным препаратам, для которых изменения терапевтической среды влияют на соотношение польза-риск с течением времени.

Содержание и степень детализации информации, представляемой в данном разделе, варьирует в зависимости от лекарственного препарата; в случае отсутствия новой информации за отчетный период, ссылаются на раздел 17) ("Важная базисная информация по эффективности в клинических исследованиях и медицинской практике").

327. Подраздел ПОБ "Характеристика пользы".

В подразделе представляется объединенная информация по базисным и новым данным по терапевтической пользе, которые стали известны за отчетный период по одобренным показаниям.

В случае отсутствия новых данных по профилю пользы и отсутствия значительных изменений профиля безопасности, данный подраздел содержит ссылку на подраздел 17) ("Важная базисная эффективность в клинических исследованиях и информация по эффективности в медицинской практике").

В случае если за отчетный период получена новая информация по терапевтической пользе и нет значимых изменений профиля безопасности, в разделе кратко приводятся объединенные данные по базисной и новой информации.

В случае наличия существенных изменений профиля безопасности, либо получения новых данных, предполагающих значительно меньший уровень терапевтической

пользы по сравнению с изначально продемонстрированным, в разделе приводится краткая, но критическая оценка доказательной базы по безопасности и эффективности в ходе клинических исследований и медицинской практике, с приведением данных по следующим аспектам:

1) краткое описание доказательного уровня данных по терапевтической пользе; рассматривается сравнительный аспект эффективности, степень выраженности эффекта , правильность статистической обработки, слабые и сильные аспекты методологии, соответствие данных в разных исследованиях (испытаниях);

2) новая информация, поставившая под сомнение суррогатные конечные точки, если таковые использовались;

3) клиническая значимость выраженности терапевтического эффекта;

4) обобщаемость терапевтического эффекта между целевыми подгруппами (информация о недостаточности терапевтического эффекта по какой-либо популяционной подгруппе);

5) адекватность характеристики доза-терапевтический ответ;

6) продолжительность эффекта;

7) сравнительная эффективность; и

8) определение степени, в которой данные по эффективности, полученные в клинических исследованиях, обобщаются с популяцией, в которой применяется лекарственный препарат в медицинской практике.

328. В разделе ПОБ "Интегрированный анализ соотношения польза-риск по одобренным показаниям" держателем регистрационного удостоверения представляется обобщенная оценка пользы и риска лекарственного препарата при его применении в клинической практике. Представляется критический анализ и объединенная информация по предыдущим разделам в части пользы и риска без дублирования с информацией в разделах "Оценка рисков и новой информации" и "Характеристика пользы".

329. Подраздел ПОБ "Контекст соотношения польза-риск - медицинская потребность в лекарственном препарате и важные альтернативы".

В подразделе представляется краткое описание медицинской потребности в лекарственном препарате по одобренным показаниям и суммировано по альтернативам (медикаментозным, хирургическим или иным; включая отсутствие лечения).

330. Подраздел ПОБ "Оценка процедуры анализа соотношения польза-риск".

Соотношение польза-риск имеет различное значение в зависимости от показаний и целевых популяций. Следовательно, для лекарственных препаратов, зарегистрированных по нескольким показаниям, соотношение польза-риск оценивается отдельно по каждому показанию. В случае наличия существенных различий

соотношения польза-риск между подгруппами в рамках одного показания, оценка соотношения польза-риск представляется отдельно и для популяционных подгрупп, если это возможно.

1) основные вопросы в отношении пользы и рисков:

ключевая информация, представленная в предшествующих разделах по пользе и риску, объединяется с целью оценки их соотношения;

оценивается контекст применения лекарственного препарата: излечение, профилактика, диагностика; степень тяжести и серьезность заболевания; целевая популяция (относительно здоровые, хронические заболевания);

в отношении пользы оценивается ее характер, клиническая значимость, продолжительность эффекта, обобщаемость, доказательство эффективности у пациентов, не отвечающих на альтернативное лечение, выраженность эффекта, индивидуальные элементы пользы;

в отношении риска оценивается клиническая значимость (характер токсичности, серьезность, частота, предсказуемость, предотвратимость, обратимость, влияние на пациента), а также аспекты риска, связанные с применением не по одобренным показаниям, новым показаниям, неправильным применением;

при формулировке оценки соотношения польза-риск рассматриваются слабые и сильные стороны, а также неопределенности доказательной базы с описанием их влияния на оценку. Приводится характеристика ограничений выполненной оценки.

2) представляется описание и аргументации используемой методологии для оценки соотношения польза-риск:

предположения, рассмотрение, соотнесения, которые подтверждают сделанный вывод по оценке соотношения польза-риск;

комментарии в отношении возможности выражения пользы и риска в представленном виде и их сопоставления;

если представлена количественная оценка соотношения, включается обобщенное описание методов оценки;

экономическая оценка (стоимость-эффективность) не рассматривается при оценке соотношения польза-риск.

331. Раздел ПОБ "Заключение и действия". Заключительный раздел ПОБ содержит заключение о влиянии всей новой информации, выявленной в отчетный период, на общую оценку соотношения польза-риск по каждому одобренному показанию, а также подгруппам пациента, когда это применимо.

Основываясь на оценке кумулятивных данных по безопасности и анализу соотношения польза-риск, держатель регистрационного удостоверения оценивает необходимость внесения изменений в информацию о лекарственном препарате и предложить контекст соответствующих изменений.

Заключение включает предварительные предложения по оптимизации или дальнейшей оценки соотношения польза-риск с целью их последующего обсуждения с уполномоченным органом. Данные предложения включают меры минимизации риска.

Для лекарственных препаратов, имеющих план по фармаконадзору и минимизации риска предложения, включаются в план по фармаконадзору и план минимизации риска.

332. Раздел ПОБ "Приложения к ПОБ" включает следующие приложения:

1) справочная информация;

2) кумулятивные обобщающие табличные данные по серьезным нежелательным явлениям, выявленным в ходе клинических исследований (испытаний);

3) кумулятивные и интервальные обобщающие табличные данные по серьезным и несерьезным нежелательным реакциям по данным пострегистрационного применения;

4) табличные данные по сигналам;

5) оценка сигналов, если применимо;

6) перечень всех пострегистрационных исследований по безопасности.

Параграф 6. Система качества ПОБ на уровне держателя регистрационного удостоверения

333. Держатель регистрационного удостоверения имеет сформированные структуры и процессы для подготовки, контроля качества, обзора и представления ПОБ, включая контроль исполнения в процессе и после их оценки. Данные структуры и процессы описываются в письменных процедурах системы качества держателя регистрационного удостоверения.

Процессы фармаконадзора включают ряд направлений, оказывающих непосредственное влияние на качество ПОБ (обработка сообщений о нежелательных реакциях, полученных в рамках спонтанного репортирования или клинических исследований; обзор литературы; выявление, валидация и оценка сигнала; дополнительные меры по фармаконадзору и пострегистрационной исследовательской деятельности; процедуры обработки и объединения данных при оценке пользы и риска и иные). Система качества описывает взаимосвязь между процессами, каналы информирования и обязанности по процедурам сбора всей информации для включения в ПОБ. Разрабатываются и внедряются документированные процедуры по контролю качества процессов с целью обеспечения полноты и точности данных, представляемых в ПОБ. Важность интегрированной оценки соотношения польза-риск определяет необходимость обеспечения вклада различных департаментов (отделов) при подготовке ПОБ.

ПОБ содержит оценку специальных запросов по аспектам профиля безопасности со стороны уполномоченного органа. Держатель регистрационного удостоверения имеет механизм, обеспечивающий надлежащую обработку и ответы на запросы уполномоченного органа.

Представление обобщающих табличных данных подвергается процедуре верификации баз данных держателя регистрационного удостоверения с целью обеспечения точности и полноты представляемых данных в отношении нежелательных реакций (явлений). Процессы размещения запросов в базе данных, используемые параметры для извлечения данных и контроль качества документируются надлежащим образом.

Надлежащая система качества держателя регистрационного удостоверения исключает риск невыполнения держателем регистрационного удостоверения требований законодательства, таких как:

1) непредставление отчета: полное непредставление ПОБ, нарушение графика или сроков подачи ПОБ (без предварительного согласования с уполномоченным органом);

2) необоснованное непредставление запрошенной информации;

3) низкое качество отчетов (плохое документирование либо недостаточная информация или оценка представлена по новой информации по безопасности, сигналы по безопасности, оценка риска, оценка пользы и интегрированный анализ соотношения польза-риск, отсутствие указание о неправильном применении, отсутствие стандартной терминологии, необоснованное исключение случаев, непредставление информации по факторам риска);

4) представление ПОБ без отражения ранее полученных запросов от уполномоченной организации.

Все значимые отклонения от процедуры подготовки и представления ПОБ документируются и принимаются соответствующие корректирующие и предупреждающие мероприятия. Данная документация доступна в любое время.

В случае делегирования обязанностей по подготовке ПОБ третьим сторонам, держатель регистрационного удостоверения обеспечивает наличие у третьей стороны надлежащей системы качества, соответствующей требованиям законодательства.

Параграф 7. Обучение персонала процедурам по ПОБ

334. Лицо уполномоченное по фармаконадзору обеспечивает надлежащей квалификацией, опытом и обучением персонала по фармаконадзору, оценкой медицинской информации и контроля качества, задействованных в процедурах подготовки, обзора, контроля качества, оценки и представления ПОБ. При необходимости выполняется необходимое обучение по различным составляющим процессам, аспектам знаний и навыкам. Обучения включают аспекты законодательства, руководств, научную оценку данных, письменные процедуры по аспектам подготовки ПОБ. Документирование процесса обучения подтверждать его прохождение обучения до начала выполнения соответствующих функций по ПОБ.

Параграф 8. Порядок представления ПОБ

335. Стандартный порядок представления ПОБ. Периодичность и сроки представления периодических отчетов по безопасности лекарственных препаратов определяется согласно перечню, утверждаемому уполномоченным органом.

Для лекарственных препаратов, международное непатентованное наименование или группировочное наименование которых не включены в указанный перечень, периодичность представления ПОБ составляет:

1) каждые 6 месяцев от международной даты регистрации на протяжении первых 2 лет;

2) ежегодно на протяжении последующих 2 лет;

3) далее - каждые 3 года.

Срок подачи ПОБ от даты окончания сбора данных составляет не более 90 календарных дней.

336. Внеочередная подача ПОБ.

ПОБ подлежит подаче незамедлительно, в срок до 60 календарных дней, от даты получения письменного запроса от уполномоченной организации.

337. Форма подачи ПОБ.

ПОБ подлежат подаче в электронном виде с возможностью текстового поиска на русском языке или английском языке с обязательным переводом на русский язык следующих разделов: краткого изложения основного содержания, интегрированного анализа соотношения польза-риск по одобренным показаниям и заключения. По запросу уполномоченного органа держатель регистрационного удостоверения обязан в течении 30 календарных дней представить перевод на русский язык других разделов ПОБ.

Параграф 9. Процесс оценки ПОБ

338. Уполномоченная организация обеспечивает выполнение оценки периодических отчетов по безопасности с целью определения соответствия требованиям законодательства, а также возможных изменений профиля безопасности лекарственного препарата и влияния данных изменений на оценку соотношения польза-риск лекарственного препарата.

Раздел V. Управление сигналом

Глава 40 Структуры и процессы

Параграф 1. Источники получения сигналов и их обработка

339. Источники получения сигналов включают все данные, получаемые при применении лекарственных препаратов, включая доклинические, клинические данные, данные методов фармаконадзора и системы контроля качества. Данные включают

сведения, получаемые системой спонтанного репортирования, системами активного мониторинга, в результате проведения неинтервенционных исследований, клинических исследований и из других источников информации.

340. Сигналы из спонтанных сообщений обнаруживаются в индивидуальных сообщениях о нежелательных реакциях, включенных в базы данных о нежелательных реакциях, статьях из научной литературы, периодических отчетах по безопасности или другой информации, представленной держателями регистрационных удостоверений в рамках нормативных правовых процедур (изменения и дополнения, продление, обязательства по пострегистрационным исследованиям) или постоянно выполняемого мониторинга соотношения польза-риск лекарственных препаратов.

341. Сигналы выявляются при проведении различных видов исследований (испытаний), включая доклинические, интервенционные и неинтервенционные исследования, систематические обзоры, мета-анализы. Различные виды активного мониторинга помогают в выявлении сигналов, а также стимулируют процесс репортирования специалистами определенных типов нежелательных реакций.

342. Другие источники информации включают Интернет, цифровые средства (общедоступные веб-сайты, социальные сети, блоги) и другие системы, через которые пациенты и потребители имеют возможность сообщить о развитии нежелательных реакций на лекарственные препараты.

Параграф 2. Методология обработки сигналов

343. Обнаружение сигналов придерживается структурированной и признанной методологии, варьирующей в зависимости от вида лекарственного препарата, по которому выполняется процедура.

344. С целью оценки доказательной основы, подтверждающей поступивший сигнал, применяется структурированная и признанная методология, в которой принимается во внимание клиническая значимость, степень достоверности взаимосвязи, согласованность данных, взаимосвязь степени воздействия и реакции, причинно-следственная связь, биологическая правдоподобность, экспериментальные результаты, возможные сходные по характеру явления данные.

345. При определении приоритетности сигналов учитывают различные факторы: новизну выявленной взаимосвязи или лекарственного препарата, факторы, имеющие отношение к значимости взаимосвязи, серьезности соответствующей реакции и факторы, имеющие отношение к документированию сообщения.

Параграф 3. Процесс обработки сигналов

346. Процесс обработки сигналов включает все стадии от выявления сигнала до выработки рекомендаций. Стандарт выполнения обработки сигналов имеет отношение

ко всем заинтересованным сторонам, участвующим в контроле безопасности зарегистрированных лекарственных препаратов.

347. Процесс обработки сигналов включает следующие стадии:

1) выявление сигнала;

2) валидация сигнала;

3) анализ и приоритетность сигнала;

4) оценка сигнала;

5) рекомендации по действиям;

6) обмен информацией.

348. В связи с широким рядом доступности источников информации, используемых для обнаружения сигналов, обработка сигналов по стадиям нарушается в случаях:

1) когда обнаружение сигналов в основном базируется на обзоре индивидуальных сообщений о нежелательных реакциях, процедура включает верификацию и предварительную приоритизацию обнаруженного сигнала;

2) если сигнал выявлен по объединенным результатам исследования и невозможно при этом оценить каждое индивидуальное сообщение, то в результате валидации потребуется сбор дополнительных данных;

3) если рекомендации по действиям и обмен информацией являются компонентами, которые учитываются на каждой стадии процесса.

Параграф 4. Выявление сигнала

349. Ко всем методам выявления сигнала применяются следующие требования:

1) используемый метод соответствует объему данных (использование сложных статистических методов не подходить для небольшого объема данных);

2) необходимо учитывать данные изо всех соответствующих источников;

3) в наличии имеются системы, гарантирующие качество выполняемой деятельности по обнаружению данных;

4) результаты обзора кумулятивных данных своевременно и надлежащим образом оцениваются квалифицированным лицом;

5) при обнаружении угрозы общественному здоровью предпринимаются незамедлительные и эффективные действия;

6) процесс выявления сигналов документируется надлежащим образом, включая обоснование метода и периодичности выполнения действий по обнаружению сигналов.

350. Обнаружение сигналов по безопасности осуществляется на основании обзора баз данных индивидуальных сообщений о нежелательных реакциях, статистического анализа больших баз данных или на основании комбинированного подхода, основанного на сочетании этих двух методов.

Параграф 5. Обзор индивидуальных отчетов о безопасности

351. Индивидуальные сообщения о нежелательных реакциях получают из спонтанной системы репортирования, активных форм мониторинга, клинических исследований или опубликованные в медицинской литературе. Одного сообщения о серьезной или тяжелой нежелательной реакции (одно сообщение об анафилактическом шоке) достаточно для того, чтобы обратить на это сообщение внимание и предпринять дальнейшие действия. Информация, подлежащая оценке, включает количество сообщений (после исключения повторяющихся сообщений и сообщений, оформленных ненадлежащим образом), демографические данные пациента (возраст и пол), подозреваемый лекарственный препарат (введенная доза) и нежелательную реакцию (признаки и симптомы), временную взаимосвязь, клинический исход в связи с продолжением или прекращением приема лекарственного препарата, наличие потенциальных альтернативных причин развития нежелательного явления, оценку отправителем сообщения причинно-следственной связи и достоверность биологической и фармакологической связи.

Параграф 6. Статистические анализы в больших базах данных

352. Существуют различные статистические методы автоматического выявления сигналов исходя из непропорциональности количества отчетов, то есть более высокий уровень репортирования о предполагаемой подозреваемой нежелательной реакции на соответствующее действующее вещество (лекарственный препарат) по сравнению с другими действующими веществами (лекарственными препаратами) в базе данных. При использовании статистических методов и выборе критериев идентификации сигналов учитывается объем данных, полнота доступной информации и серьезность нежелательной реакции.

Периодичность выполнения статистического анализа базы данных и генерирования статистического отчета зависит от характеристики действующего вещества (лекарственного препарата), показаний к применению и потенциальных или идентифицированных рисков.

Параграф 7. Комбинация статистических методов и обзора индивидуальных отчетов о безопасности

353. Статистические отчеты предназначены для выявления подозреваемых нежелательных реакций, соответствующих предварительно определенным критериям частоты, степени тяжести, клинической значимости, новизны или статистической взаимосвязи. Фильтрующие методы упрощают отбор наиболее важных индивидуальных сообщений о нежелательных реакциях, рассматриваемых на первой стадии процедуры. Предельное значение показателя, используемое в фильтрующем процессе (не менее трех сообщений), варьируется в зависимости от клинической

значимости подозреваемой нежелательной реакции и сигнала, влияния на общественное здоровье и степени распространенности использования лекарственных препаратов.

При использовании автоматического скрининга в процессе обнаружения сигналов соответствующие индивидуальные сообщения о нежелательных реакциях изучтся по отдельности.

Независимо от используемого статистического метода, процедура обнаружения сигналов всегда включает клиническую оценку. Статистический метод является дополнительным методом процесса выявления и валидации сигнала.

Параграф 8. Валидация сигнала

354. При выявлении сигнала выполняется оценка данных с целью верификации и подтверждения того факта, что доступная информация содержит достаточные доказательства выявления новой потенциальной причинно-следственной связи или новом аспекте ранее установленной взаимосвязи. Результаты валидации определяют необходимость дальнейшей оценки сигнала.

При выполнении процедуры валидации сигнала, независимо от источника его получения, учитывается следующее:

1) клиническая значимость:

уровень доказательности в отношении причины явления (количество сообщений с учетом воздействия, временной взаимосвязи, правдоподобности (вероятности) механизма развития нежелательной реакции, результатов отмены и повторного назначения лекарственного препарата, альтернативного объяснения или иных причинных факторов);

серьезность нежелательной реакции и ее исход;

новизна реакции (новые и серьезные нежелательные реакции);

клинический контекст (подозрение на клинический синдром, включая другие реакции);

возможные лекарственные взаимодействия и реакции у особых групп пациентов.

2) предшествующая информация:

информация уже включена в краткую характеристику лекарственного препарата или листок-вкладыш;

сигнал уже оценен уполномоченным органом в ПОБ или плане управления рисками (ПУР), либо обсужден на уровне научного экспертного комитета, либо являлся основанием для уполномоченной процедуры.

Валидации подлежат сигналы, не относящиеся к вышеуказанным. В тоже время по уже известным сигналам потребуется проведение валидации в случае подозреваемого выявления отличий по частоте развития, длительности персистирования, степени тяжести или исхода (выявленный во взаимосвязи летальный исход) по сравнению с

данными или характеристикой, включенными в инструкцию по медицинскому применению или ранее рассматриваемыми уполномоченным органом.

3) наличие других соответствующих источников информации с большим объемом данных по определенной нежелательной реакции:

литературные данные о подобных сообщениях;

экспериментальные результаты или биологические механизмы;

обзор более крупных баз данных (объединенные базы данных уполномоченных органов).

355. Сигнал приобретает статус валидированного, если процесс верификации, всей имеющей отношение документации свидетельствует о предположительно новой причинно-следственной связи или новом аспекте известной взаимосвязи, и, следовательно, является обоснованием дальнейшей оценки.

356. Сигнал, для которого в процессе валидации не была подтверждена предположительно новая причинно-следственная связь или новый аспект известной взаимосвязи, потребует выполнения дальнейшего анализа в случаях недостаточности количества документации по соответствующему случаю нежелательной реакции. В подобных случаях новые сообщения о нежелательных реакциях или результаты последующего наблюдения по ранее полученным случаям из периода пострегистрационного наблюдения пересматриваются через соответствующие периоды времени с целью обеспечения учета и рассмотрения всех соответствующих сообщений.

357. Держатели регистрационных удостоверений и уполномоченная организация организовывают системы отслеживания с целью учета результатов валидации сигналов , включая изучение и отслеживание причин, по которым сигналы не были приняты как свидетельствующие о предположительно новой причинно-следственной связи или новом аспекте известной взаимосвязи, а также информации, которая помогла бы в поиске подобных случаев и оценке сигналов.

Параграф 9. Анализ и приоритизация сигналов

358. Ключевым элементом процесса управления сигналами является незамедлительное определение их влияния на общественное здоровье или соотношение польза-риск лекарственного препарата у пациентов, подвергающихся воздействию. Процесс приоритизации включает:

1) доказательность и согласованность информации (биологическая достоверность, большое количество достоверных случаев, сообщенных в течение непродолжительного периода времени, высокие значения показателя о диспропорциональности, быстрое увеличение этого показателя с течением времени, идентификация сигнала в разных условиях применения в амбулаторной и клинической практик), источники или страны, из которых получены данные;

2) влияние на пациентов, в зависимости от степени тяжести, обратимости, потенциала предотвращения и клинического исхода нежелательной реакции, результаты прекращения лечения применительно к течению заболевания и другие терапевтические показатели;

3) влияние на общественное здоровье, в зависимости от степени использования лекарственного препарата в общей группе пациентов и в популяционных группах риска (лекарственные препараты, используемые беременными женщинами, детьми или пожилыми людьми) и способа использования лекарственного препарата (неправильное использование или использование не по заявленным показаниям); влияние на общественное здоровье включает оценку количества пациентов, у которых развивается серьезная нежелательная реакция, это количество обязательно изучается по отношению к общей выборке пациентов в общей группе, группе пациентов с целевым заболеванием и группе пациентов, подвергшихся воздействию;

4) повышенная частота или степень тяжесть известного нежелательного действия;

5) новизна подозреваемой нежелательной реакции, когда неизвестная подозреваемая нежелательная реакция развивается вскоре после поступления нового лекарственного продукта в медицинскую практику;

6) если заявление на получение регистрационного удостоверения нового действующего вещества еще находится на рассмотрении уполномоченным органом и сигнал о безопасности получен из третьей страны, в которой этот лекарственный препарат уже зарегистрирован, или в иной базе данных по нежелательным реакциям обнаружена тяжелая нежелательная реакция из третьей страны, этому сигналу также уделяется внимание.

359. В некоторых случаях приоритетное значение оценки отдается сигналам, полученным в отношении лекарственных препаратов или явлений с потенциальным высоким вниманием со стороны средств массовой информации и заинтересованных сторон фармаконадзора с целью незамедлительного донесения до общественности и медицинских работников результатов такой оценки.

360. Результат процедуры приоритизации сигнала включает рекомендацию по временным рамкам оценки сигнала.

361. Результат процедуры приоритизации сигнала заносится в систему отслеживания с обоснованием присвоенного уровня приоритизации сигнала.

Параграф 10. Оценка сигналов

362. Целью оценки сигналов является изучение доказательств причинно-следственной связи нежелательной реакции и подозреваемого лекарственного средства с целью количественной оценки взаимосвязи (предпочтительно в абсолютных величинах) и определения необходимости сбора дополнительных данных или принятия уполномоченных мер. Оценка состоит из

фармакологического, медицинского и эпидемиологического изучения всей имеющейся информации по соответствующему сигналу. Обзор включает доступные фармакологические, доклинические и клинические данные и является максимально полным применительно к источникам получения информации, включая данные досье лекарственного препарата при подаче заявления на регистрацию и последующие изменения, литературные статьи, спонтанные сообщения и неопубликованную информацию от держателей регистрационных удостоверений и уполномоченных органов третьих стран. Также учитываются рекомендации внешних экспертов. Если информация получена из нескольких источников, необходимо учитывать уровень их доказательности и ограничения с целью оценки их вклада в оценку вопроса по безопасности. Совокупная информация из разных источников также требует выбора международной признанной терминологии медицинских явлений. В случае отсутствия такого терминологического определения, необходимо операционное определение.

363. В некоторых случаях сигналы оцениваются согласно терапевтическому уровню или классу системы органов, или на уровне стандартизированного запроса в словаре медицинской терминологии MedDRA. Поиск информации иногда требует включения других лекарственных препаратов одного класса и других нежелательных реакций с использованием других терминов, имеющих отношение к сложному заболеванию (неврит зрительного нерва как возможный первый признак множественного склероза), ранней стадии реакции (удлинение интервала QT) или клиническим осложнениям соответствующей нежелательной реакции (обезвоживание или острая почечная недостаточность).

364. Сбор информации из разных источников занимает время. В целях оптимизации процесса используется пошаговый метод оценки сигнала. К новому сигналу о тяжелой неблагоприятной реакции, принимаются временные меры, если в результате первой стадии оценки на основании доступной информации сделан вывод о потенциальном риске, который необходимо предотвратить.

Параграф 11. Рекомендации по действиям уполномоченной организации

365. Рекомендации по результатам оценки варьируются согласно действующему законодательству и выводу по результатам оценки сигнала.

Рекомендации делаются после оценки сигнала, на основании совокупной информации, необходимость действий оценивают в ходе всего процесса управления сигналом, определяя обоснованность и целесообразность более ранних действий по минимизации риска.

366. Действия по результатам оценки сигнала включают дополнительное изучение или меры минимизации рисков, если механизмы развития подозреваемой неблагоприятной реакции указывают на возможность предупреждения или снижение степени тяжести нежелательной реакции. Если вывод основан на ограниченной

информации, потребуется проведение пострегистрационного исследования безопасности с целью изучения потенциального вопроса (проблемы) по безопасности.

367. Если уполномоченная организация запрашивает у держателя регистрационного удостоверения проведение дополнительных действий, в таком запросе указывается срок, к которому данные действия выполняются, включая отчеты о достигнутых целях и промежуточных результатах, пропорционально степени тяжести и влиянию проблемы по безопасности на общественное здоровье. Держатель регистрационного удостоверения, уполномоченная организация учитывают возможность проведения исследования в установленные временные сроки, с учетом параметров исследуемого вопроса безопасности (частоты развития и потребности в проспективном дизайне исследования). Учитываются временные меры по обеспечению безопасного и эффективного применения лекарственного препарата или устранение риска, включая возможность временного приостановления действия регистрационного удостоверения лекарственного препарата.

368. В случае отсутствия риска для пациентов, уполномоченная организация принимает решение об отсутствии необходимости дальнейшей оценки или дальнейших действий.

Параграф 12. Обмен информацией

369. Обеспечивает возможность выполнения обмена информацией между уполномоченной организацией, держателями регистрационного удостоверения и другими сторонами с целью распространения информации о сигналах, сбора дополнительных данных, дальнейшей оценки вопроса безопасности и принятия решения о защите здоровья пациентов. Временные требования по обмену информацией варьируются в зависимости от проблемы по безопасности, но информация о сигналах распространяется сразу же после выполнения процедуры их валидации и признания сигнал валидированным.

370. Держатели регистрационных удостоверений передают всю соответствующую информацию о сигналах в уполномоченную организацию (как часть обязательств по фармаконадзору и мониторингу соотношения польза-риск лекарственного препарата). Валидированные сигналы, которые оказывают влияние на общественное здоровье и соотношение польза-риск лекарственного препарата, незамедлительно передаются в уполномоченный орган, а также в соответствующих случаях представляются предложения по возможным действиям.

371. Уполномоченная организация передает результаты оценки сигналов держателям регистрационного удостоверения.

Параграф 13. Требования к качеству

372. Валидация, приоритизация, оценка, временные сроки, решения, действия, планы, репортирование, а также прочие ключевые процедуры надлежащим образом документируются и периодически отслеживаются. Системы отслеживания также документируются и включают сигналы, в результате проверки которых был сделан вывод об отсутствии новой потенциальной причинно-следственной связи или нового аспекта известной взаимосвязи, так как они могут привлечь особое внимание в случае последующего анализа. Все записи подлежат архивированию и хранению в соответствии с действующими процедурами.

Параграф 14. Системы качества и документация

373. Важной особенностью системы обработки сигналов является четкое документирование с целью обеспечения надлежащего и эффективного функционирования системы, стандартизации обязанностей и требуемых действий, выполнения этих действий лицами с соответствующей квалификацией и их понимания всеми вовлеченными сторонами, осуществления надлежащего контроля и усовершенствования системы. В соответствии с данными требованиями разрабатывается система обеспечения и контроля качества согласно стандартам системы качества, которая применяться ко всем процессам управления сигналами. Разрабатываются, документально оформляются и внедряются подробные процедуры системы качества. Распределяются обязанности внутри компании относительно действий и ведения документации, контроля и изучения вопросов качества, а также принятия корректирующих и предупреждающих мер. Сюда относятся обязанности по аудиту обеспечения качества в системе управления сигналами, включая аудит субподрядчиков контрактных сторон, выполняющих какие-либо работы по данному направлению. Гарантируется конфиденциальность данных и документации, безопасность и достоверность данных (включая целостность при передаче).

374. Система отслеживания обеспечивает получение всеми вовлеченными сторонами данных по результатам аудитов с указанием действий по обработке сигналов, соответствующих запросов и их результатов. Полученная информация, поиск , результаты поиска, оценки и решения (положительные и отрицательные) по потенциальным сигналам, а также результаты проверки сигнала, подлежат архивированию. Данные включают результаты валидации сигнала.

375. В целях выполнения оценки выполняемой деятельности или инспектирования требуется изучение документации держателя регистрационного удостоверения о соблюдении данных положений до и после процедуры регистрации.

Параграф 15. Обучение

376. Обучение персонала осуществляется по выполнению действий по обработке сигналов согласно распределенным функциям и обязанностям. Процесс включает не только персонал отдела по фармаконадзору, но также персонал, которому становится известно о потенциальных сигналах или который участвует в процессе обработки сигналов (персоналу доклинических, медицинских, фармакоэпидемиологических и маркетинговых исследований). Процедуры системы обучения и размещение данных по обучению документируются, резюме специалистов и описание выполняемых функций архивируются.

Глава 41. Роли и обязанности

Параграф 1. Роли и обязанности уполномоченной организации

377. Уполномоченная организация:

1) мониторирует данные, полученные из источников, указанных в подразделе 1.1;

2) выполняет валидацию и иные этапы процедуры обработки сигналов, полученных из доступных источников;

3) передает сигналы, прошедшие через процедуры валидации и оценки, в соответствующие заинтересованные организации с целью определения целесообразности последующих действий по дальнейшему изучению или минимизации риска;

4) выполняет информирование уполномоченного органа о выявленных сигналах, прошедших валидацию, и разработанных мерах.

Параграф 2. Роли и обязанности держателя регистрационного удостоверения

378. Держатель регистрационного удостоверения:

1) контролирует все имеющиеся данные и информацию по сигналам;

2) контролирует все появляющиеся данные в базах данных и выполняет международное обнаружение сигналов, обнаружение сигналов включает их валидацию с учетом компонентов представляемой информации, изложенной в разделе 1.3.3;

3) выполняет валидацию всех обнаруженных сигналов и сообщает о них в уполномоченную организацию;

4) уведомляет уполномоченную организацию в случае выявления экстренной проблемы по безопасности в результате осуществления деятельности по обнаружению сигналов;

5) сотрудничает с уполномоченной организацией в выполнении процедур оценки сигналов путем представления по запросу дополнительной информации;

6) обеспечивает наличие аудиторского следа по всем процедурам выявления сигнала.

Параграф 3. Процессы последующего регулирования

379. В случае принятия уполномоченным органом решения о необходимости дополнительных действий, сигнал оценивают и согласовывают последующие действия в отношении регистрационного удостоверения в пределах временных сроков, соразмерных степени и серьезности проблемы по безопасности. По результатам процедур принимаются следующие решения:

1) дополнительная оценка или действия не требуются;

2) держатель регистрационного удостоверения проводит дополнительную оценку данных и представляет результаты такой оценки согласно установленным временным срокам;

3) держатель регистрационного удостоверения предоставляет ПОБ с учетом выявленного нового аспекта профиля безопасности;

4) держатель регистрационного удостоверения финансирует пострегистрационное исследование в соответствии с согласованным протоколом и предоставляет заключительные результаты такого исследования;

5) держатель регистрационного удостоверения предоставляет ПУР или его обновленный вариант;

6) держатель регистрационного удостоверения принимает меры, требуемые для обеспечения безопасного и эффективного применения лекарственного препарата;

7) регистрационный статус подлежит изменению, действие регистрационного удостоверения приостанавливается, отзывается или не продлевается;

8) введятся срочные ограничения по безопасности;

9) проводится внеплановое инспектирование системы фармаконадзора с целью подтверждения того, что держатель регистрационного удостоверения соблюдает законодательные требования к системе фармаконадзора;

10) подозреваемый лекарственный препарат подлежит дополнительному мониторингу.

Параграф 4. Открытость

380. Уполномоченный орган осуществляет контроль своевременности доведения до общественности важной информации о проблемах по безопасности, выявленных системой фармаконадзора, путем публикации на веб-портале и при помощи других доступных средств доведения информации.

Раздел VI. Пострегистрационные исследования безопасности

Глава 42. Общее положение, структуры и процессы

Параграф 1. Область применения.

381. ПРИБ лекарственного препарата инициируется, контролируется или финансируется держателем регистрационного удостоверения добровольно или в соответствии с обязательством, налагаемым на него уполномоченным органом как условие выдачи регистрационного удостоверения или после выдачи регистрационного удостоверения, если существует предположение о наличии рисков, связанных с зарегистрированным лекарственным препаратом, требующих дополнительного изучения путем проведения исследования.

ПРИБ представляет собой клиническое исследование (испытание) или неинтервенционное исследование (испытание).

382. Требования данного раздела применимы к неинтервенционным ПРИБ, инициированным, контролируемым или финансируемым держателем регистрационного удостоверения на территории Республики Казахстан добровольно или в соответствии с обязательствами, налагаемыми на него уполномоченным органом. ПРИБ включают исследования, в процессе которых собираются данные от пациентов и работников системы здравоохранения, а также исследования, которые повторно используют данные, полученные ранее для другой цели и хранящиеся в медицинских картах пациентов или других (в том числе электронных) формах хранения данных.

Если ПРИБ представляет собой клиническое испытание, при его проведении выполняются соответствующие требования действующего законодательства к организации и проведению клинических исследований (испытаний).

383. Терминология:

1) дата начала исследования - дата начала сбора данных;

2) начало сбора данных - дата регистрации данных по первому пациенту, включенному в исследование (испытание), в форме (базе) сбора данных исследования (испытания), в случае повторного использования данных - дата начала извлечения данных;

3) конец сбора данных - дата, когда впервые полностью доступна аналитическая база данных.

Параграф 2. Общие принципы и задачи

384. Главной целью неинтервенционного ПРИБ является получение научных данных, имеющих потенциальную клиническую значимость или важность для здоровья населения.

Такие исследования не проводятся, если их проведение способствует продвижению лекарственного препарата на рынке.

Задачи ПРИБ включают:

1) количественная оценка потенциальных или идентифицированных рисков (оценка частоты возникновения, относительных рисков по сравнению с популяцией, не применявшей данный лекарственный препарат или популяцией, применявшей другой

лекарственный препарат или класс лекарственных препаратов), а также изучение факторов риска и факторов, модифицирующих действие лекарственного препарата;

2) оценка рисков лекарственного препарата, применяемого по одобренным показаниям у групп пациентов, которые не изучались или были недостаточно изучены на дорегистрационном этапе (беременные женщины, особые возрастные группы, пациенты с почечной или печеночной недостаточностью);

3) оценка риска, связанного с длительным применением лекарственного препарата;

4) подтверждение отсутствия рисков лекарственных препаратов;

5) оценка стандартной клинической практики назначения лекарственных препаратов с получением дополнительных сведений о безопасности медицинской продукции (показания к применению, дозировки, сопутствующая терапия, медицинские ошибки);

6) оценка эффективности мер по минимизации риска (изучение аспектов использования лекарственного препарата, опрос пациентов или медицинских работников).

При разработке протоколов исследований, проведении исследований и составления отчетов об исследованиях держателями регистрационных удостоверений учитываются соответствующие научные руководства. Уполномоченной организацией для оценки протоколов исследований и отчетов об исследованиях используются действующие научные руководства, методические руководства по фармакоэпидемиологии.

Для ПРИБ, спонсируемых держателем регистрационного удостоверения, и разрабатываемых, проводимых и анализируемых полностью или частично исследователями, не являющимися наемными работниками держателя регистрационного удостоверения, держатель регистрационного удостоверения гарантирует, что исследователи обладают необходимой квалификацией в области образования, подготовки и опыта для выполнения своих обязанностей.

Параграф 3. Протокол исследования

385. Все ПРИБ выполняются согласно научно обоснованному протоколу исследования, разработанному лицами с соответствующей научной подготовкой и опытом.

Для добровольно инициированных ПРИБ держатель регистрационного удостоверения передает протокол исследования до начала сбора данных в уполномоченную организацию.

Для ПРИБ, инициированных держателем регистрационного удостоверения в соответствии обязательством, наложенным уполномоченным органом, держатель регистрационного удостоверения обеспечивает представление информации об исследовании, включая протокол исследования, в уполномоченный орган. В случае проведения ПРИБ на территории других стран, обеспечивается информирование

уполномоченного органа с представлением краткого описания протокола исследования
.

В целях выполнения держателем регистрационного удостоверения своих обязательств по осуществлению деятельности по фармаконадзору, уполномоченное лицо по фармаконадзору вовлекается в процедуру рассмотрения и утверждения протоколов исследований. Контактное лицо по осуществлению фармаконадзора на территории Республики Казахстан информируется о любом ПРИБ, проводимом на территории Республики Казахстан, а также обеспечивается копией протокола исследования.

386. Протокол исследования соответствует следующему формату:

1) название ПРИБ: информативное название, включающее общеупотребительную терминологию, определяющее дизайн исследования и исследуемый лекарственный препарат или группу исследуемого лекарственного препарата, а также подзаголовок с указанием редакции и даты последней редакции;

2) держатель регистрационного удостоверения: наименование и адрес держателя регистрационного удостоверения;

3) стороны: имена, должности, квалификация, адреса и сведения по всем сторонам, включая первого автора протокола, главных исследователей, исследователей - координаторов каждой страны и исследовательских центров, в которых проводится исследование. По запросу уполномоченной организации предоставляется перечень всех вовлеченных в исследование учреждений и исследователей;

4) краткое описание: отдельное резюме протокола исследования, включающее следующие подразделы:

название исследования с подзаголовками, включая версию редакции и дату протокола, а также имя и сведения об основном месте работы первого автора протокола;

обоснование и предпосылки проведения;

цель и задачи исследования;

дизайн исследования;

исследуемая популяция;

мониторируемые показатели;

источники данных;

размер исследования (объем выборки);

анализ данных;

основные этапы.

5) изменения и обновления: внесение любого существенного изменения и обновления в протокол испытаний после начала сбора данных, включая обоснование каждого изменения или обновления, даты каждого изменения и ссылку на раздел протокола, в который внесено изменение;

6) основные этапы: данные в табличной форме с запланированными датами по выполнению следующих основных этапов исследования:

начало сбора данных;

окончание сбора данных;

отчет о ходе выполнения исследования;

промежуточный отчет о результатах исследования, если это применимо;

итоговый отчет о результатах исследования.

Представляются данные по любым другим этапам проведения исследования.

7) обоснование и предпосылки проведения: описание проблемы по безопасности, профиля безопасности или мер по управлению рисками, которые привели к инициации исследования, а также критический анализ всех доступных опубликованных и неопубликованных данных, содержащих оценку соответствующей информации по безопасности или указание недостающих знаний по безопасности, на получение которых направлено исследование. Обзор включает в себя результаты соответствующих экспериментов на животных, клинических исследований, статистические популяционные данные и данные предыдущих эпидемиологических исследований. Обзор содержит ссылки на результаты схожих исследований и ожидаемый вклад данного исследования;

8) задача и цели исследования: задача исследования, объясняющая, каким образом исследование будет способствовать решению вопроса, который привел к его инициации, а также цели исследования, включая любые предварительные гипотезы и основные тезисы, описывающие сведения или информацию, которые получены в результате проведения исследования;

9) методы исследования: описание методов исследования, включая:

дизайн исследования: описание дизайна исследования и обоснование его выбора;

условия: популяция исследования, определяемая в категориях лиц, места, периода времени и критериев выборки. Необходимо наличие объективного обоснования всех критериев включения и не включения и описания их влияния на количество субъектов исследования, доступных для последующего анализа. Если проводится любая выборка из целевой популяции, необходимо наличие описания целевой популяции и подробности методов выборки. Если дизайн исследования представляет собой систематический обзор или мета-анализ, осуществляется объяснение критериев выбора и пригодности исследований;

переменные: исходы, воздействия и другие переменные, в том числе измеряемые факторы риска, потенциальные факторы, искажающие результаты, и факторы, модифицирующие эффект, включая операционные определения;

источники данных: стратегия и источники данных для определения воздействий, исходов и всех других переменных, значимых для целей исследования, таких как потенциальные факторы, искажающие результаты, и факторы, модифицирующие

эффект. Если используются валидированные источники данных, инструменты и измерения, необходимо описание метода валидации. Если методы получения данных или инструментов испытывают в пилотном исследовании, то необходимо представление планов проведения пилотного исследования. Представляется описание всех задействованных организаций и процедур оценки, которые будут использованы для валидации диагнозов. В случае использования в исследовании существующего источника данных, такого как электронные медицинские карты, указывается любая информация в отношении валидности записей и кодирования данных. В случае систематического обзора или мета-анализа необходимо наличие описания стратегии и процессов поиска, а также любых методов для подтверждения данных исследователей;

объем выборки: планируемый объем выборки, планируемая точность результатов исследования и расчет объема выборки, которые минимально определяют предварительно заданный риск с предварительно заданной мощностью;

управление данными: управление данными и статистическое программное и аппаратное обеспечение, которое используется в ходе исследования. Процедуры сбора, восстановления и подготовки данных;

анализ данных: все важные этапы от необработанных данных до получения итогового результата, включая методы, используемые для корректировки несоответствий или ошибок, недостоверных значений, модификации необработанных данных, категоризации, анализа и представления результатов, а также процедуры для контроля источников погрешностей и их влияния на результаты; любые статистические процедуры, применимые к данным для получения точечной оценки и доверительных интервалов измерений частоты возникновения или взаимосвязи и любого анализа чувствительности;

контроль качества: описание механизмов и процедур для обеспечения качества и целостности данных, включая точность и читаемость полученных данных и первичной документации, хранение записей и архивирование статистических программ; описание доступных данных по валидации процедур верификации записей и валидации конечных точек. Включаются данные по сертификации и (или) квалификации любой вспомогательной лаборатории или исследовательских групп, если это применимо;

ограничения методов исследования: любые потенциальные ограничения дизайна исследования, источников данных и аналитических методов, включая проблемы искажения результатов, ошибок, генерализации и случайной погрешности. Осуществляется обсуждение вероятности успеха мер, направленных на уменьшение количества ошибок;

защита субъектов исследования: меры безопасности участников неинтервенционных пострегистрационных исследований безопасности;

управление данными и представление информации о нежелательных явлениях (нежелательных реакциях): процедуры сбора, управления и представления сообщений

об отдельных случаях нежелательных реакций и любой новой информации, которая оказывает влияние на оценку соотношения польза-риск лекарственного препарата при проведении исследования;

планы по распространению полученных данных и сообщению результатов исследования, включая планы подачи текущих отчетов, итоговых отчетов и публикации;

ссылки:

Раздел включает любую дополнительную или вспомогательную информацию о специфических аспектах, которые ранее не рассматривались (анкеты, формы репортирования).

Исследования по оценке выполнимости, проведенные для подтверждения разработки протокола, тестирование анкет или опросников, или простые подсчеты медицинских явлений или назначений по базе данных с целью определения статистической точности исследования, размещаются в соответствующем разделе протокола исследования с кратким описанием методов и результатов. Исследования по оценке выполнимости, являющиеся частью исследовательского процесса, полностью описываются в протоколе (пилотная оценка используемого опросника для пациентов).

387. Контроль за внесением изменений в протокол исследования.

Внесение изменений и обновлений в протокол исследования осуществляется по мере необходимости в ходе исследования. Внесение любых существенных изменений в протокол после начала исследования фиксируется в протоколе таким образом, чтобы его можно было отследить и проверить, включая даты внесения изменений. Если внесения изменений в протокол привели к тому, что исследование было признано интервенционным клиническим исследованием (испытанием), в дальнейшем исследование проводится в соответствии с требованиями действующего законодательства к организации и проведению клинических исследований (испытаний)

.

Для добровольно инициированных ПРИБ, держателю регистрационного удостоверения рекомендуется передать протокол исследования с изменениями или обновлениями в уполномоченный орган.

Для ПРИБ, инициированных держателем регистрационного удостоверения в соответствии с обязательством, наложенным уполномоченным органом, держатель регистрационного удостоверения обеспечивает представление информации о внесении любых существенных изменении в протокол исследования в уполномоченный орган, которым были наложены обязательства по проведению ПРИБ, до момента их введения.

Параграф 4. Представление данных по фармаконадзору в уполномоченную организацию

388. Данные значимые для оценки соотношения польза-риск лекарственного препарата.

Держатель регистрационного удостоверения выполняет контроль данных, получаемых при проведении исследования, и оценивает их влияние на соотношение польза-риск соответствующего лекарственного препарата. Любая новая информация, которая влияет на оценку соотношения польза-риск лекарственного препарата, незамедлительно сообщается в уполномоченную организацию. Данные, оказывающие влияние на оценку соотношения польза-риск лекарственного препарата, включают данные, получаемые в результате анализа информации о подозреваемых нежелательных реакциях или результаты промежуточного анализа обобщенных данных по безопасности.

Данное информирование не влияет на информацию о результатах исследований, которая представляется в рамках ПОБ и в обновлениях плана управления рисками, если это применимо.

389. Подозреваемые нежелательные реакции и иная информация по безопасности, подлежащая срочному представлению.

Информация по серьезным непредвиденным нежелательным реакциям и иная информация по безопасности представляется в срочном порядке в уполномоченный орган в соответствии с требованиями настоящего Стандарта. Процедуры сбора информации по нежелательным реакциям, управления данными (включая обзор и оценку, выполняемую держателем регистрационного удостоверения, если это применимо) и представления сообщений о подозреваемых нежелательных реакциях выполняются в центрах проведения клинических исследований и в краткой форме излагаются в протоколе исследования.

Глава 43. Отчеты об исследованиях

Параграф 1. Промежуточная отчетность

390. Уполномоченная организация запрашивает представление промежуточного отчета по выполняемому ПРИБ на лекарственные препараты, зарегистрированные на территории Республики Казахстан. Запросы на представление промежуточных отчетов делаются до начала исследования или в любое время в ходе проведения исследования. Причиной запроса является информация в отношении профиля эффективности и (или) безопасности, возникающая в ходе исследования, либо необходимость получения информации о ходе выполнения исследования в контексте уполномоченных процедур, а также важная информация по безопасности лекарственного препарата.

Время представления промежуточных отчетов согласовывается с уполномоченной организацией и указывается в протоколе исследований. Ход выполнения ПРИБ соответствующим образом отражается в периодических отчетах по безопасности и в обновлениях плана управления рисками, если это применимо.

Содержание промежуточного отчета соответствует логической последовательности и включает все доступные данные, признанные имеющими отношение к ходу выполнения исследования: число включенных исследование пациентов, число пациентов, подвергшихся воздействию лекарственного препарата, или число пациентов , у которых зафиксирован мониторируемый исход, сложности в выполнении исследования и отклонения от ожидаемого плана. После рассмотрения отчета уполномоченным органом запрашивается дополнительная информация.

Параграф 2. Итоговый отчет исследования

391. Итоговый отчет ПРИБ подается в уполномоченную организацию сразу после его завершения и в течение 12 месяцев от даты окончания сбора данных. Держатель регистрационного удостоверения подает итоговый отчет ПРИБ в уполномоченную организацию.

Для ПРИБ, добровольно инициированных держателем регистрационного удостоверения итоговый отчет об исследовании передается уполномоченную организацию.

Для ПРИБ, инициированных держателем регистрационного удостоверения в соответствии с обязательством, налагаемым со стороны уполномоченного органа, если не было предоставлено разрешение на отступление от требований, держатель регистрационного удостоверения в течение 12 месяцев по окончании сбора данных предоставляет итоговый отчет об исследовании, включая резюме исследования для публикации.

В случае остановки исследования подается итоговый отчет и объяснения причины остановки исследования.

392. Итоговый отчет ПРИБ включает следующие разделы и информацию:

1. название: название, включающее общеупотребительную терминологию, указывающую дизайн исследования; подзаголовки с датой итогового отчета, именем и сведениями об основном авторе отчета;

2. краткое содержание: отдельное резюме в представленном ниже формате;

3. держатель регистрационного удостоверения: наименование и адрес держателя регистрационного удостоверения;

4. исследователи: имена, титулы, ученые степени, адреса и сведения обо всех исследователях, а также перечень всех вовлеченные в исследование организаций и мест выполнения исследования;

5. контрольные точки: запланированные и фактические даты по следующим контрольным точкам выполнения исследования:

1) начало сбора данных;

2) конец сбора данных;

3) отчетность о ходе исследования, запрошенная уполномоченным органом;

4) промежуточная отчетность о результатах исследования, если это применимо;

5) итоговый отчет о результатах исследования;

6) любые иные важные контрольные точки, применимые к исследованию, включая дату утверждения протокола комитетом по этике, если это применимо, и дату регистрации исследования в электронном реестре исследований.

6. обоснование и предпосылки проведения исследования: описание проблемы по безопасности, которая привела к инициации исследования, а также критический анализ всех доступных опубликованных и неопубликованных данных, содержащих оценку соответствующей информации по безопасности или указание недостающих знаний по безопасности, на получение которых было направлено исследование;

7. цель и задачи исследования: цель исследования и задачи исследования, включая любые предварительные гипотезы, как указано в протоколе испытаний;

8. изменения и обновления: перечень любых существенных изменений и обновлений первоначального протокола испытаний после начала сбора данных, включая обоснование каждого изменения или обновления;

9. методы исследования:

Дизайн исследования: ключевые элементы дизайна исследования и обоснование выбранного дизайна.

Условия: условия, места и соответствующие даты проведения исследования, включая периоды набора пациентов, последующего наблюдения и сбора данных. В случае систематического обзора или мета-анализа - характеристики исследований, используемые в качестве критериев приемлемости, с их обоснованием.

Пациенты: любая целевая популяция и критерии включения пациентов в исследование.

Указываются источники и методы подбора участников, включая, где это применимо, методы индивидуализации случаев, а также количество и причины исключения из исследования.

Переменные: все результаты, воздействие, прогностические факторы, потенциальные искажающие факторы и факторы, модифицирующие эффект, включая операционные определения. Если это применимо, представляются диагностические критерии.

Источники данных и измерение: для каждой рассматриваемой переменной указываются источники данных и подробное описание методов оценки и измерения (если это применимо), а также сопоставимость методов оценки, если их более одного. Если исследование использовало существующий источник данных, такой как электронные медицинские карты, сообщается любая информация о валидности записей и кодировании данных. В случае систематического обзора или мета-анализа

описываются все источники информации, стратегия поиска, методы для выбора исследований, методы извлечения данных и любые процессы для получения и подтверждения данных исследователей.

Ошибки: описание предпринятых действий (мер) по обращению с потенциальными источниками ошибок.

Объем выборки: объем выборки и обоснование любого вычисления размера выборки и метода достижения предполагаемого размера выборки.

Преобразование данных: преобразования, вычисления или операции с данными, включая методы обработки количественных данных при выполнении анализа, обоснование выбранных методов группирования данных.

Статистические методы: описание по следующим аспектам:

основные методы обобщения;

все статистические методы, которые применялись в исследовании, включая методы для контроля искажений и, что касается мета-анализов, методы комбинирования результатов исследований;

любые методы, используемые для изучения подгрупп и взаимодействий;

подход к решению проблемы по недоступным данным;

оценка чувствительности исследования;

все изменения плана анализа данных, предусмотренного протоколом исследования, с обоснованием изменений.

Контроль качества: механизмы и процедуры обеспечения качества и целостности данных.

Результаты: представление таблиц, графиков и иллюстраций для отображения полученных данных и проведенного анализа. Представляются как адаптированные, так и неадаптированные результаты. Оценка точности данных выполняется количественно с указанием доверительных интервалов. Этот раздел включает следующие подразделы:

участники: количество пациентов на каждом этапе исследования (число потенциально соответствующих, прошедших процедуру скринирования, подтвержденных как соответствующие, включенных в исследование, завершающих последующее наблюдение и проанализированных, а также причины выбытия из исследования на любом этапе). В случае систематического обзора или мета-анализа - количество скринированных, оцененных на соответствие и включенных в обзор исследований с указанием причин исключения на каждом этапе;

описательные данные: характеристики участников исследования, информация по воздействию и потенциальных искажающих факторах, а также количество участников с отсутствующими данными для каждой рассматриваемой переменной. В случае систематического обзора или мета-анализа - характеристика каждого исследования, данные которого были использованы (объем выборки, последующее наблюдение);

данные о результатах: количество участников по категориям основных результатов;

основные результаты: результаты неадаптированной оценки и, если это применимо, адаптированной оценки с учетом искажающих факторов и их точность (95% доверительный интервал). Оценка относительного риска переводится в абсолютный риск для значимого периода времени;

другие виды анализа: другие проведенные анализы (анализы подгрупп и взаимодействия, а также анализы чувствительности);

нежелательные явления (нежелательные реакции): управление данными и представление информации о нежелательных явлениях (нежелательных реакциях) в уполномоченные органы.

Для определенных дизайнов исследований, таких как случай-контроль или ретроспективные когортные исследования, особенно включающих анализ данных электронных медицинских карт, систематические пересмотры и мета-анализы, указывается, если невозможно было провести оценку степени достоверности причинно-следственной связи на уровне индивидуальных случаев.

Обсуждение:

ключевые результаты: ключевые результаты, имеющие отношение к задачам исследования; ранее проведенное исследование, результаты которого согласуются или противоречат полученным текущим результатам; влияние результатов на соотношение польза-риск лекарственного препарата, если это применимо;

ограничения: ограничения исследования, принимающие во внимание обстоятельства, которые могли повлиять на качество и целостность данных, ограничения подхода и методов, которые были использованы для минимизации их влияния (отсутствующие или неполные данные, примененные оценочные значения), источники потенциальных ошибок и неточностей и валидности явлений.

Необходимо обсуждение как направления, так и масштаба потенциальных ошибок;

интерпретация: интерпретация результатов исследований с учетом задач, ограничений, множественности анализа, результатов схожих исследований и других соответствующих подтверждений;

обобщаемость: обобщаемость (внешняя валидность) результатов исследования;

ссылки;

другая информация: любая дополнительная или вспомогательная информация о специфических аспектах исследования, не рассматривавшихся ранее.

Резюме итогового отчета исследования включает обобщенную информацию о методах и результатах исследования, представленную в следующем формате:

1) название с подзаголовками, включая дату составления резюме, имя и сведения по первому автору;

2) ключевые слова (не более пяти ключевых слов, отображающих основные характеристики исследования);

3) обоснование и предпосылки;

4) цель и задачи исследования;

5) план исследования;

6) условия;

7) пациенты и объем выборки;

8) переменные и источники данных;

9) результаты;

10) обсуждение (включая, если это применимо, оценку влияния результатов исследования на соотношение польза-риск лекарственного препарат1);

11) держатель регистрационного удостоверения;

12) имя и сведения по главному исследователю.

Параграф 3. Публикация результатов исследования авторами

393. Держатель регистрационного удостоверения заранее согласовывает стратегию публикаций с главным исследователем в случае, если исследование проводится и анализируется полностью или частично исследователями, не являющимися сотрудниками держателя регистрационного удостоверения. Рекомендуется определять стратегию публикаций таким образом, чтобы главный исследователь имел возможность самостоятельно готовить публикации по результатам исследования, вне зависимости от авторства данных. В этом случае держатель регистрационного удостоверения уполномочен просматривать результаты и их интерпретацию, включенные в рукопись, и представлять комментарии до передачи рукописи в печать, избегая необоснованных задержек публикации. Запросы на внесение изменений в рукопись научно обосновывать. Держатель регистрационного удостоверения имеет полномочия запросить удаление конфиденциальной информации.

394. Держателю регистрационного удостоверения рекомендуется передать итоговую рукопись статьи в уполномоченный орган в течение двух недель после приема публикации в издательстве.

Параграф 4. Защита данных

395. Держатели регистрационных удостоверений и исследователи соблюдают защиту личных данных пациентов. Держатель регистрационных удостоверений обеспечивает обращение и хранение всей информации по исследованию таким образом , чтобы ее можно было точно сообщать, интерпретировать и верифицировать, в то время как конфиденциальность данных медицинских карт пациентов нарушению не подлежит.

Параграф 5. Системы качества, аудиты и проверки

396. Держатель регистрационного удостоверения обеспечивает выполнение своих обязательств по фармаконадзору в отношении выполнения исследования, а также обеспечить возможность аудита, проверки и верификации данной деятельности. Любое изменение в данных фиксировать, чтобы обеспечить прослеживаемость. Держатель регистрационного удостоверения обеспечивает поддержание в электронном формате аналитических наборов данных и статистических программ, используемых для генерации данных, включенных в итоговый отчет по исследованию, а также их доступность для аудита и проверки.

Параграф 6. Влияние на систему управления рисками

397. Неинтервенционные ПРИБ (и, в целом, любое интервенционное или неинтервенционное ПРИБ), проводимые для изучения проблем по безопасности, как описано в плане управления рисками (ПУР), включаются в ПУР. Протокол исследования прилагается к ПУР.

В случае если ПУР отсутствует, разрабатывается новый ПУР, включающий данные ПРИБ. Во все соответствующие разделы (модули) ПУР вносятся соответствующие изменения с учетом проведения исследования, включая спецификацию безопасности, план фармаконадзора и план минимизации рисков, а также обзор мер минимизации риска.

Параграф 7. Процедура обязательных ПРИБ

398. В Республике Казахстан проведение ПРИБ является обязательным при оценке первоначальной заявки на государственную регистрацию или на пострегистрационном этапе, если есть опасения в отношении профиля безопасности зарегистрированного лекарственного препарата. Данное требование уполномоченного органа надлежащим образом обосновывается данными оценки профиля безопасности и эффективности, фиксируется в письменном виде и включает задачи и временные рамки подачи и проведения исследования.

Требование включает также рекомендации по ключевым характеристикам исследования (дизайн исследования, условия, воздействие, исходы, целевая популяция) . В число рекомендуемых методов входят методы активного мониторинга (мониторинг на определенных клинических базах, рецептурный мониторинг, регистры), сравнительные наблюдательные неинтервенционные исследования (когортное исследование (мониторини), исследование типа случай-контроль, исследование серии случаев и иные), клинические исследования, исследования потребления, фармакоэпидемиологические исследования.

При назначении проведения ПРИБ на пострегистрационном этапе в течение 30 дней по получении письменного уведомления о данном обязательстве держатель

регистрационного удостоверения запрошивает возможность представления письменного обоснования в ответ на наложение обязательства. Уполномоченный орган определяет временные рамки для представления таких обоснований. На основании письменного обоснования, представленных держателем регистрационного удостоверения, уполномоченный орган отзывает или подтверждает обязательство.

Параграф 8. Контроль за неинтервенционными ПРИБ

399. Держатель регистрационного удостоверения обеспечивает соответствие исследования критериям неинтервенционного исследования.

Держатель регистрационного удостоверения в отношении ПРИБ обеспечивает выполнение своих обязательств по фармаконадзору, а также возможность его аудита, проверки и верификации.

400. После наложения обязательства провести неинтервенционное ПРИБ держатель регистрационного удостоверения разрабатывает протокол исследования и представляет его в уполномоченную организацию на рассмотрение. В течение 60 дней от даты представления проекта протокола уполномоченная организация составляет ответ, утверждающий проект протокола, рекомендующий внесение требуемых изменений, отказывающий в согласовании или уведомляющий держателя регистрационного удостоверения, что исследование является клиническим исследованием, подпадающим под область действия соответствующего законодательства в области клинических исследований. Отказ включает подробное обоснование причин несоответствия в любом из следующих случаев:

проведение исследование способствует продвижению лекарственного препарата;

план исследования не выполняет задачи исследования.

Исследование начинается только после выдачи письменного утверждения протокола уполномоченным органом.

После начала исследования любые существенные изменения в протокол подаются в уполномоченный орган до их введения. Уполномоченная организация в течение 30 дней после подачи выполняет оценку изменений и сообщает держателю регистрационного удостоверения об их утверждении или отклонении.

По завершении исследования держатель регистрационного удостоверения представляет итоговый отчет об исследовании, включая резюме исследования для публикации, в уполномоченную организацию не позднее 12 месяцев после окончания сбора данных, если уполномоченным органом не было предоставлено письменное разрешение на отступление от требований по времени представления отчета. Уполномоченной организацией выполняется рассмотрение итогового отчета с последующим представлением держателю регистрационного удостоверения результатов оценки отчета. По результату рассмотрения отчета и оценки возможного влияния полученных данных на соотношение польза-риск лекарственного препарата

уполномоченная организация определяет необходимость рекомендаций по внесению изменений в регуляторный статус лекарственного препарата, рекомендации по его применению либо принятие иных надлежащих мер с целью обеспечения применения лекарственных препаратов при превышении пользы над риском.

Глава 44. Информирование по безопасности

Параграф 1. Структуры, процессы и задачи информирования по безопасности

401. Информирование по безопасности направлено на:

1) представление своевременной, научно обоснованной информации по безопасному и эффективному использованию лекарственных препаратов;

2) содействие оптимизации медицинской практики (в том числе практики самолечения) в случаях, где это необходимо;

3) изменение подходов, сложившейся практики и характера использования лекарственных препаратов;

4) поддержку деятельности по минимизации рисков;

5) содействие принятию обоснованных решений по рациональному использованию лекарственных препаратов.

402. Принципы информирования по безопасности. Применяет следующие принципы информирования по безопасности:

Необходимость информирования по безопасности рассматривается при выполнении деятельности по фармаконадзору и управления рисками, что являться частью процесса оценки риска.

Обеспечение надлежащей координации деятельности и взаимодействия между различными сторонами, участвующими в создании и обмене информацией по безопасности (уполномоченный орган, уполномоченная организация, государственные органы и держатели регистрационных удостоверений).

Информация по безопасности содержит актуальные, достоверные и корректные сведения и передается целевой аудитории для обеспечения возможности принятия соответствующих мер.

Информация по безопасности адаптируется для различных целевых аудиторий (пациентов, работников сферы здравоохранения), путем использования соответствующего языка и с учетом различных уровней знаний и потребности в информации, сохраняя при этом точность и соответствие передаваемой информации.

Информация о рисках представляется с учетом общей оценки пользы лекарственного препарата и включает в себя доступные и актуальные сведения о серьезности, степени тяжести, частоте нежелательных реакций, факторах риска их развития, времени начала, обратимости и, если возможно, о предполагаемом периоде восстановления.

В определенных случаях при представлении информации по безопасности учитываются конкурирующие риски (риск отказа от лечения).

При описании и сравнении рисков используются наиболее обоснованные количественные показатели (показатель не только относительных рисков, но и абсолютных рисков); для сравнения рисков используются группы сходные по своим характеристикам. Также используются другие способы представления информации, такие как графическое представление оценки рисков и (или) соотношения польза-риск.

При подготовке информации по безопасности проводится предварительное консультирование или тестирование медицинских работников или пациентов, в особенности в случае подготовки информации по сложным проблемам по безопасности

.

Информирование по безопасности содержит сведения о последующей информации: последующих изменениях в рекомендациях, разрешения проблемы по безопасности.

Выполняет оценку эффективности информирования по безопасности, где это представляется целесообразным и возможным.

Информация по безопасности предоставляется в соответствии с требованиями о защите персональных данных.

Параграф 2. Целевые аудитории

403. Основной целевой аудиторией, на которую направлено информирование по безопасности, осуществляемое уполномоченным органом и держателями регистрационных удостоверений, являются работники системы здравоохранения и пациенты, которые используют лекарственные препараты.

Ключевую роль в основной целевой аудитории играют работники системы здравоохранения. Эффективное информирование по аспектам безопасности лекарственных препаратов позволяет им проводить фармакотерапию с учетом наиболее актуальных сведений по безопасности и выработанных рекомендаций, а также предоставлять понятные и полезные сведения пациентам, тем самым способствуя обеспечению безопасности пациентов и повышению их доверия к уполномоченной системе и системе здравоохранения.

Средства массовой информации также являются целевой аудиторией для информации по безопасности. Способность средств массовой информации охватывать пациентов, работников системы здравоохранения и широкие слои населения является важным фактором распространения новой и важной информации о лекарственных препаратах. Распространение информации по безопасности через СМИ оказывает влияние на общественное восприятие, и поэтому важно, чтобы СМИ получали информацию о безопасности непосредственно от уполномоченного органа в дополнение к той информации, которую они получают из других источников, в частности, от держателя регистрационного удостоверения.

Параграф 3. Содержание информации по безопасности

404. Согласно принципам, изложенным в пункте 402, информация о безопасности содержит:

1) появляющиеся важные сведения о любом зарегистрированном лекарственном препарате, которые оказывают влияние на соотношение польза-риск лекарственного препарата при любых условиях применения;

2) причины инициирования процедуры информирования по безопасности в понятной для целевой аудитории форме;

3) все необходимые рекомендации для работников системы здравоохранения и пациентов, связанные с проблемой по безопасности, в отношении которой выполняется информирование;

4) указание на соглашение между держателем регистрационного удостоверения и уполномоченным органом по представлению информации по безопасности в случаях, когда применимо;

5) сведения обо всех предложенных изменениях в информации о лекарственном препарате (в инструкции по медицинскому применению или в листке-вкладыше);

6) библиографический список или ссылки на источники, где можно найти более подробную информацию по информируемому аспекту безопасности;

7) в соответствующих случаях, напоминание о необходимости сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях в уполномоченный орган через систему спонтанного репортирования.

Информация по безопасности не вводить в заблуждение и представлена объективно . В информации по безопасности не используются какие-либо материалы и сообщения, которые представляют собой рекламу и иную информацию, направленную на продвижение лекарственного препарата.

Параграф 4. Способы информирования по безопасности

405. При выполнении информирования по безопасности используется весь спектр разнообразных средств передачи информации для достижения целевых аудиторий и удовлетворения их растущих потребностей. Различные средства коммуникации и каналы передачи информации, которые могут быть использованы, подробно рассматриваются в пунктах 406 - 410.

406. Непосредственное обращение к работникам системы здравоохранения. Под непосредственным обращением к работникам системы здравоохранения в настоящем Стандарте подразумевается предоставление держателями регистрационных удостоверений или уполномоченным органом, уполномоченной организацией важной информации по безопасности напрямую работникам системы здравоохранения с целью

сообщения им о необходимости совершения определенных действий или адаптации их практики в отношении лекарственного средства в соответствии с новыми данными по безопасности.

Непосредственное обращение к работникам системы здравоохранения не является ответами на вопросы работников системы здравоохранения, либо учебными материалами в рамках рутинной деятельности по минимизации рисков.

Разработка информационного материала для непосредственного обращения предполагает сотрудничество между держателем регистрационного удостоверения и уполномоченным органом.

Держатель регистрационного удостоверения получает одобрение уполномоченной организации в части содержания информационного материала для непосредственного обращения к работникам системы здравоохранения и плана информирования. Согласование между уполномоченной организацией и держателем регистрационного удостоверения проводится до начала распространения держателем регистрационного удостоверения информационных материалов. Одобрение уполномоченной организации получается в отношении содержания информации и плана информирования, включая целевую аудиторию и график распространения информации.

Держателю регистрационного удостоверения необходимо выделить не менее двух рабочих дней для представления комментариев на замечания уполномоченной организации в части содержания информационного материала или плана информирования.

При наличии нескольких держателей регистрационных удостоверений на одно и то же действующее вещество, для которого необходимо выпустить информацию для непосредственного обращения к работникам системы здравоохранения, сообщение носит единый согласованный характер.

При подготовке информации для непосредственного обращения, рекомендуется привлекать в соответствующих случаях организации здравоохранения или научные общества, чтобы гарантировать, что предоставляемая им информация будет полезной и адаптированной для целевой аудитории.

Непосредственное обращение к работникам системы здравоохранения выступает в качестве дополнительных мер минимизации рисков плана управления рисками.

Информация для непосредственного обращения к работникам системы здравоохранения распространяется в следующих ситуациях, когда возникает необходимость принятия неотложных мер или изменения существующей практики в отношении лекарственного препарата:

приостановка или аннулирование удостоверения о государственной регистрации, обусловленной изменениями профиля безопасности лекарственного препарата;

важное изменение в рекомендациях по применению лекарственного препарата по причине ограничения показаний к применению, нового противопоказания или

изменения в рекомендуемых дозах, обусловленные изменением профиля безопасности лекарственного препарата;

ограничения в доступности или прекращение производства лекарственного препарата, что неблагоприятно скажется на системе оказания медицинской помощи.

Ситуации, при которых рассматривается необходимость непосредственного обращения к работникам системы здравоохранения:

появление в рекомендациях по применению лекарственного препарата новых важных предостережений или особых указаний;

новые данные о выявлении ранее неизвестного риска, а также изменения частоты или степени тяжести известного риска;

появление обоснованных данных о том, что лекарственный препарат является не столь эффективным, как считалось ранее;

новые рекомендации по предотвращению развития или купированию нежелательных реакций, либо рекомендации по предотвращению злоупотреблений или снижению риска медицинских ошибок;

информация по результатам постоянной оценки важных потенциальных рисков, доступные данные по которым на определенный момент являются недостаточными для принятия уполномоченных мер (в этом случае непосредственное обращение содействует тщательному мониторингу проблемы по безопасности в клинической практике, представлению сообщений о нежелательных реакциях, а также информировать о мерах минимизации потенциального риска).

Уполномоченный орган распространяет информацию для непосредственного обращения к работникам системы здравоохранения или запрашивает у держателя регистрационного удостоверения подготовку, согласование и распространение информации для непосредственного обращения к работникам системы здравоохранения в том случае, когда уполномоченный орган считает это необходимым для дальнейшего безопасного и эффективного использования лекарственного препарата.

Уполномоченный орган обеспечивает публикацию окончательного варианта информационного материала для непосредственного обращения к работникам системы здравоохранения.

Уполномоченный орган обеспечивает выпуск дополнительного сообщения по безопасности и распространяет информационный материал среди соответствующих организаций и работников системы здравоохранения.

407. Информация для неспециалистов. Информационный материал, написанный простым (непрофессиональным) языком (в формате вопросов и ответов), помогает пациентам и населению в целом разобраться в научных данных и уполномоченных мерах, касающихся проблем по безопасности. Документы на непрофессиональном языке обеспечивают информирование о рекомендациях и советах уполномоченного

органа по минимизации рисков для пациентов и работников системы здравоохранения в отношении проблем по безопасности, и сопровождаются соответствующей справочной информацией.

Уполномоченный орган размещает информацию для неспециалистов на медицинских интернет-порталах и дополнительно распространяет их среди соответствующих сторон: пациентов и организаций здравоохранения.

Рекомендуется привлекать пациентов и работников системы здравоохранения к участию в процессе подготовки документов на непрофессиональном языке, чтобы гарантировать, что предоставляемая ими информация будет полезной и адаптированной для целевой аудитории.

408. Информация в прессе. К информации, размещаемой в прессе, относятся: пресс-релизы и пресс-конференции, которые в первую очередь предназначены для журналистов.

Уполномоченный орган направляет пресс-релизы журналистам в дополнение к их размещению на сайте уполномоченного органа, что позволит журналистам напрямую получить информацию, которая соответствует научной оценке уполномоченного органа.

Держатели регистрационных удостоверений также опубликовывают пресс-релиз с отражением своей позиции по проблеме по безопасности со ссылкой на все меры, принимаемые уполномоченным органом. Соответствующие выполняемые обзоры указаны в любой информации, представляемой держателем регистрационного удостоверения.

В пресс-релизах делается ссылка на информационные материалы, имеющие отношение к данной проблеме по безопасности. В случаях, когда готовится также непосредственное обращение к работникам системы здравоохранения, обеспечивается информирование работников системы здравоохранения либо до публикации, либо одновременно с публикацией или распространением пресс-релиза для предоставления возможности медицинским работникам быть подготовленными к ответам на вопросы пациентов.

В случае если проблема по безопасности представляет повышенный интерес для средств массовой информации, либо в случае необходимости доведения до населения многоплановой и сложной информации по важному для здоровья населения вопросу, уполномоченным органом в качестве эффективного метода информирования общественности рассматривается вопрос проведения пресс-конференции с журналистами.

409. Веб-сайт представляет собой важный инструмент информирования населения (включая пациентов и работников системы здравоохранения). Уполномоченный орган, а также держатели регистрационных удостоверений, обеспечивают, что важная информация по безопасности, размещенная на контролируемых ими веб-сайтах,

является легко доступной и понятной пользователям. Информация на сайтах постоянно обновляется, а любая устаревшая информация помечена как таковая или удалена.

410. Информация по безопасности также распространяется в Интернете посредством других веб-приложений. При использовании более новых, высокоскоростных каналов связи, принимают необходимые меры, для недопущения нарушения точности передаваемой информации. В коммуникационной практике учитывают появляющиеся новые средства коммуникации, используемые различными целевыми аудиториями.

411. Информационные письма и бюллетени предназначены для регулярного предоставления новой информации о лекарственных препаратах и их безопасности, и эффективности. С помощью этих механизмов информирования уполномоченный орган имеет возможность охватить большую аудиторию, используя веб-приложения и другие доступные средства.

412. Уполномоченный орган и держатели регистрационных удостоверений обеспечивают наличие действующей системы реагирования на запросы отдельных граждан о лекарственных препаратах. Ответы содержат информацию, находящуюся в открытом доступе, и включать в себя соответствующие рекомендации для пациентов и работников системы здравоохранения, предоставленные уполномоченным органом. Кода вопросы касаются консультаций по индивидуальному лечению, пациенту рекомендуют обратиться к специалистам системы здравоохранения.

413. Кроме рассмотренных выше способов информирования, существуют и другие инструменты, и каналы передачи информации по безопасности, такие как публикации в научных журналах и журналах профессиональных организаций.

Другие способы информирования используемые в области управления рисками такие, как памятки для пациентов или руководства по безопасности для работников системы здравоохранения, рассматриваются в разделе 12 настоящего Стандарта.

Параграф 5. Эффективность информации по безопасности

414. Информация по безопасности считается эффективной, когда передаваемое сообщение принимается и понимается целевой аудиторией так, как это было предусмотрено, и целевая аудитория реагирует на информацию принятием соответствующих мер. Для оценки эффективности информации применяются соответствующие механизмы, основанных на четких параметрах (показателях). На основании выполненной оценки эффективности делаются выводы, определены приоритеты дальнейшей деятельности по информированию, а также выполнена адаптация инструментов и практики в направлении соответствия потребностям целевой аудитории. Для установления соответствия информации по безопасности требованиям

пункта 402 настоящего Стандарта используют подход, основанный на исследовании. При применении данного подхода сопоставляются различные результаты, в том числе поведение, отношения, и знания.

Держатели регистрационных удостоверений обеспечивают надлежащую оценку эффективности прямого информирования медицинских работников по проблемам безопасности. Держатели регистрационных удостоверений информируют уполномоченный орган о полученных результатах оценки эффективности прямого информирования, а также любых выявленных трудностях, (таких как, проблемах со списком получателей или со сроками и механизмами распространения). Соответствующие корректирующие и предупреждающие меры принимаются во всех случаях выявления недостаточной эффективности непосредственного обращения к работникам системы здравоохранения.

415. В соответствии с требованиями к системе качества информирования по безопасности, изложенными в разделе 2 настоящего Стандарта, требуется наличие соответствующих процедур, обеспечивающих соответствие информирования по безопасности принципам, определяемым в пункте 402 настоящего Стандарта. Обеспечивается выполнение и документирование контрольных процедур в отношении передаваемой информации по безопасности, представляющей собой объект контроля качества.

Глава 45. Меры минимизации риска

Параграф 1. Общее положение

416. Меры минимизации риска представляют собой действия, направленные на предотвращение развития нежелательных реакций, снижение частоты развития или степени тяжести нежелательных реакций, а также минимизацию неблагоприятных последствий воздействия на пациента при развитиях нежелательный реакции на лекарственного препарата.

Меры минимизации риска, включенные в данный модуль, рассматриваются в контексте основной части требований к системе минимизации риска.

Меры минимизации риска включают рутинные меры минимизации риска или дополнительные меры минимизации риска. Рутинные меры минимизации риска распространяются на все лекарственные препарата и описаны детально в разделе 6 настоящего Стандарта. Большинство проблем по безопасности надлежащим образом управляются рутинными мерами минимизации риска, однако в отношении некоторых рисков рутинные меры минимизации риска являются недостаточными и для обеспечения надлежащего управления рисками и (или) улучшения соотношения

польза-риск лекарственного препарата проводятся дополнительные меры управления рисками. Данный раздел содержит руководство по применению дополнительных мер минимизации риска и выбору инструментов минимизации риска.

Меры минимизации риска определяются на основании проблем по безопасности, представленных в спецификации по безопасности. Каждую проблему по безопасности рассматривает в индивидуальном порядке, при выборе наиболее целесообразной меры минимизации риска учитывают серьезность потенциальных нежелательных реакций, их степень тяжести, предотвратимость или клинические действия, необходимые для снижения риска, показания к применению, путь и способ введения лекарственного препарата, целевые популяции и тип учреждений здравоохранения, где применяется лекарственный препарат. Проблема по безопасности адресуется более чем в одной мере по минимизации риска, а определенная мера минимизации риска распространяется более чем на одну проблему по безопасности.

Держатель регистрационного удостоверения обеспечивает проведения надлежащего контроля выполнения мер минимизации риска, которые включены в согласованный уполномоченной организацией ПУР или которые сформулированы как условия государственной регистрации.

Уполномоченный орган проводит контроль результатов введения и реализации мер минимизации риска, которые включены в ПУР или которые сформулированы как условия государственной регистрации.

Параграф 2. Структуры и процессы

417. Меры минимизации риска имеют своей целью оптимизацию безопасного и эффективного использования лекарственного препарата на протяжении всего жизненного цикла. Соотношение польза-риск лекарственного препарата обеспечивается путем снижения риска и степени тяжести последствий нежелательных реакций, а также оптимизации пользы путем целевого подбора и (или) исключения пациентов либо путем тщательного мониторинга лечения (специфическая схема приема, соответствующий лабораторный мониторинг, последующее наблюдение за пациентами). Меры минимизации риска являются руководством для оптимального использования лекарственного препарата в медицинской практике в целях гарантии предоставления оптимального лекарственного препарата для определенного пациента, в оптимальной дозе, в нужное время, специалистом, имеющим надлежащую подготовку по назначению лекарственного препарата и ведению пациента, а также с достоверной информацией и при надлежащем контроле.

Существует ряд разнообразных методов, используемых в качестве дополнительных мер минимизации риска. Данный раздел регулирования обращения лекарственных

препаратов находится в стадии непрерывного развития и имеющиеся методы дополняются новыми, в том числе ориентированными на более широкое использование интернет-технологий.

Успешное осуществление дополнительных мер по минимизации риска требует вклада всех заинтересованных сторон, в том числе держателя регистрационного удостоверения, пациентов и специалистов системы здравоохранения.

Дополнительные меры минимизации риска имеют четко определенную цель, соответствующую общей цели минимизации специфических рисков и (или) оптимизации соотношения польза-риск. Конкретные цели и заранее определенные параметры оценки достижения поставленной цели с ключевыми этапами становятся руководством при разработке дополнительных мер минимизации риска. Обеспечить надлежащий мониторинг по заранее определяемым параметрам, как на этапе внедрения , так и эффективности в процессе и по окончанию выполнения. Характеристика проблемы по безопасности в контексте характеристики соотношения польза-риск лекарственного препарата, терапевтической значимости лекарственного препарата, целевой популяции и необходимыми клиническими действиями для минимизации риска являются факторами, необходимыми учитывать при выборе инструментов (методов) минимизации риска и стратегии внедрения мер минимизации риска с целью обеспечения достижения желаемых результатов по охране общественного здоровья. Выполнение регулярной промежуточной оценки эффективности реализуемых мер минимизации риска направляется на своевременное выявление их недостаточной эффективности и внедрение соответствующих корректирующих мероприятий.

План минимизации риска является составляющей частью плана управления рисками. План минимизации риска включает следующие разделы:

1) обоснование необходимости введения дополнительных мер по минимизации риска (в связи с определенными проблемами безопасности): в данном разделе сформулировано обоснование предложенных дополнительных мер минимизации риска, которое включает конкретные цели по каждой из предложенных мер. Приводится четкое описание того, как предлагаемая дополнительная мера минимизации риска направлена на конкретную проблему по безопасности;

2) описание дополнительных мер минимизации риска: в данном разделе предоставляет описание выбранных дополнительных мер минимизации риска, включая описание инструментов (методов), которые планируют использовать, и ключевых элементов содержания;

3) план выполнения: в данном разделе представляет подробное описание предложений по выполнению дополнительных мер минимизации риска (характеристика вмешательств, детальная информация о целевой аудитории, план

проведения образовательных программ и (или) распространения образовательных инструментов, механизм координации данных мер с другими держателями регистрационных удостоверений, если применимо);

4) план оценки: в данном разделе предоставляется подробный план с ключевыми этапами по оценке эффективности дополнительных мер минимизации риска с точки зрения выполнения запланированного процесса и с точки зрения общих показателей влияния на исходы (снижение риска).

Параграф 3. Меры минимизации риска

418. Дополнительные меры минимизации риска предлагаются в тех случаях, когда они оцениваются как условия безопасного и эффективного использования лекарственного препарата. Предлагаемые дополнительные меры минимизации риска являются научно обоснованными, разрабатываются и представляются специалистами с соответствующей квалификацией.

Дополнительные меры минимизации риска имеют различные цели, дизайн, целевую аудиторию и сложность. Эти меры используются с целью обеспечения надлежащей процедуры выбора соответствующих пациентов, для которых польза применения лекарственного препарата превышает риск, и исключения пациентов, которым применение лекарственного препарата противопоказано; с целью обеспечения надлежащего мониторинга терапии, имеющего отношение к контролю важных рисков и (или) надлежащего управления нежелательной реакцией в случае ее развития. Дополнительно разрабатываются специфические меры минимизации риска в отношении риска медицинской ошибки и (или) в целях обеспечения надлежащего назначения лекарственного препарата, в случаях, когда является практически неосуществимым достижение этой цели только посредством представления информации о лекарственном препарате в инструкции по медицинскому применению или информации на этикетке.

Если сделан запрос на дополнительные меры минимизации риска, обоснование для запроса документируются, а также указываются конкретные проблемы по безопасности и представляется детальное планирование этапов выполнения и оценки.

Дополнительные меры минимизации рисков включают следующие:

1) образовательная программа;

2) программа контролируемого доступа;

3) другие меры по минимизации риска.

Параграф 4. Образовательная программа

419. Многие дополнительные инструменты (методы) минимизации риска, которые использованы в образовательной программе, основаны на целевом информировании с

представлением информации, содержащейся в инструкции по медицинскому применению и листке-вкладыше. Любой образовательный материал ориентируется на достижение определенных целей минимизации риска и включают четкую и конкретную информацию.

Целью образовательной программы является оптимизация применения лекарственного препарата посредством позитивного влияния на действия специалистов системы здравоохранения и пациентов в направлении минимизации риска. Образовательные материалы разрабатываются исходя из предположения, что существует практически выполнимая и действенная рекомендация для целевого образования, и что применение данной меры считается важной и значимой для минимизации важного риска и (или) оптимизации соотношения польза-риск. Используемые в контексте образовательной программы образовательные инструменты имеют несколько различных целевых аудиторий, направлены на более чем одну проблему по безопасности и передаются с использованием комбинации инструментов и средств массовой информации (на бумажном носителе, аудио, видео, Интернет, персональное обучения).

Рекомендуется представление материалов в диапазоне форматов в целях обеспечения доступа, в том числе, в случае выхода из строя средства информирования или невозможности выхода в Интернет.

Обеспечивается соответствие содержания любых образовательных материалов с действующей одобренной информацией на лекарственный препарат, такой как инструкция по медицинскому применению и листок-вкладыш. Элементы рекламы, прямые или завуалированные, не включаться в содержание. Акцент образовательных материалов делается на риски, имеющие отношение к лекарственному препарату и управление такими рисками, требующими дополнительных мер минимизации риска.

Любая образовательная программа полностью отделена от рекламных действий, а контактная информация врачей и пациентов, полученная посредством образовательных программ, не используется в рекламных целях.

Образовательные инструменты, описанные ниже, рассматриваются в индивидуальном порядке или в комбинации при разработке образовательной программы в целях дополнительной минимизации риска.

Параграф 5. Образовательные инструменты

420. Образовательные инструменты имеют четко определенную направленность и включать однозначное определение риска по рассматриваемой проблеме, характеристику данного риска и конкретных действий, которые предприняты работниками системы здравоохранения и (или) пациентами в целях минимизации таких рисков. Данная информация акцентируется на четко определенных действиях, имеющих отношение к специфическим проблемам по безопасности в плане

минимизации риска, и не включает информацию, которая не имеет непосредственного отношения к проблеме по безопасности и которая надлежащим образом представлена в инструкции по медицинскому применению или листке-вкладыше. Элементы информации для включения в образовательные инструменты (методы) предусматривают:

руководство по назначению лекарственного препарата, включая выбор пациента, контроль и мониторинг, направленные на минимизацию важных выборочных рисков;

руководство по управлению такими рисками (для работников системы здравоохранения, пациентов или лиц, осуществляющих уход);

руководство по представлению информации о выявленных нежелательных реакциях, представляющих особый интерес для характеристики определенного риска.

1. Целью любого образовательного инструмента (метода) для работников системы здравоохранения является предоставление специфических аспектов рекомендаций по применению (что делать) и (или) противопоказаний (что не делать) и(или) предостережений (как управлять нежелательными реакциями), связанными с лекарственным препаратом и специфическими рисками, нуждающимися в дополнительных мерах по минимизации риска, включая:

1) выбор пациентов;

2) методику лечения, режим дозирования, контроль и мониторинг;

3) специальные административные процедуры или отпуск лекарственного препарата;

4) детальная информация, которую необходимо предоставить пациентам.

Выбор формата образовательного инструмента (метода) зависит от предоставляемой информации. В частности, если необходимо совершить определенное количество действий перед выпиской рецепта индивидуальному пациенту, то подходящим форматом является контрольный лист. Формат брошюры являться более подходящим для осознания специалистами конкретных рисков с акцентом на раннем выявлении и управлении нежелательными реакциями, в то время как плакаты включают полезные терапевтические руководства или схемы приема лекарственного препарата. Отдается предпочтение другим форматам, в зависимости от направленности , объема информации, целевой аудитории и иных факторов.

2. Образовательные инструменты (методы) для пациента нацелены на улучшение понимания пациентами или лицами, осуществляющими уход, признаков и симптомов, существенных для раннего выявления специфических нежелательных реакций, требующих принятия дополнительных мер по минимизации риска, а также оптимизации дальнейшего ведения пациента. Если это является уместным, образовательный инструмент (метод) используется для предоставления информации и напоминания пациенту о важных действиях, в частности, по ведению записей по дозированию лекарственных препаратов или диагностическим процедурам, которые

зарегистрированы или выполнены пациентом с последующим обсуждением с работниками системы здравоохранения в целях обеспечения соблюдения любых этапов , необходимых для эффективного применения лекарственного препарата.

3. Целью памятки для пациента является гарантия того, что специальная информация в отношении текущего лечения пациента и связанных с лечением рисков (потенциальные взаимодействия с другими лекарственными препаратами) всегда имеется в распоряжении пациента и доступна соответствующему работнику сферы здравоохранения. Информация содержит необходимый минимум для передачи ключевых инструкций по минимизации риска и необходимых действий, облегчающих состояние при любых обстоятельствах, в том числе экстренные. Одной из ключевых характеристик данного инструмента является портативность.

Параграф 6. Программа контролируемого доступа

421. Программа контролируемого доступа состоит из оперативных мер, нацеленных на контроль доступа к лекарственному препарату за пределами уровня контроля, гарантированного стандартными мерами по минимизации риска, т.е. регуляторным статусом лекарственного препарата. Контролируемый доступ рассматривают в качестве метода минимизации серьезного риска для лекарственного препарата с доказанной пользой, но которую нельзя достигнуть без дополнительных мер по минимизации риска вследствие риска воздействия на здоровье пациентов.

Примеры требований, которые выполняются до назначения лекарственного препарата и (или) отпуска и (или) использования в программе контролируемого доступа, перечислены ниже (они включаются индивидуально или в комбинации с другими требованиями):

1) специфические методы контроля и (или) обследования пациента для обеспечения соответствия строго определенным клиническим критериям;

2) врач, выписывающий лекарственный препарат, фармацевтический работник, отпускающий лекарственный препарат, и (или) пациент, документально подтверждают со своей стороны получение и осознание информации в отношении серьезного риска, сопряженного с применением лекарственного препарата;

3) точные процедуры по систематическому последующему наблюдению за пациентом посредством регистрации в специальной системе сбора данных (в регистре пациентов);

4) лекарственные препараты получают только в аптеках, имеющих лицензию на отпуск такого лекарственного препарата.

В определенных случаях в качестве инструмента контролируемого доступа используются требования о проведении специального обследования или контроля состояния пациента. В частности, контроль состояния пациента, лабораторные показатели или иные характеристики (в частности, ЭКО) до лечения и (или) в процессе

лечения, анализы функции печени, регулярные анализы крови, тест на беременность (который является компонентом программы предотвращения беременности). Меры вводятся в действие в целях обеспечения контроля в соответствии с инструкцией по медицинскому применению, когда это является критическим фактором с точки зрения соотношения польза-риск лекарственного препарата.

Параграф 7. Другие меры минимизации риска

422. Программа предотвращения беременности представляет собой совокупность мер, направленных на минимизацию риска воздействия лекарственного препарата с известным или потенциальным тератогенным действием на плод в период беременности. Данная программа обеспечивает внедрение такого механизма контроля, чтобы пациенты женского пола не были беременными в начале терапии или не забеременели на протяжении курса лечения и (или) определенного промежутка времени после прекращения терапии. Программа предотвращения беременности также ориентирована на пациентов мужского пола в случае, если применение лекарственного препарата биологическим отцом имеет негативные последствия для исхода беременности.

Программа предотвращения беременности сочетает применение образовательных инструментов и соответствующих инструментов контроля доступа к лекарственному препарату, поэтому следующие элементы рассматривают как индивидуально, так и в совокупности при планировании программы предотвращения беременности:

1) образовательные инструменты, направленные на работников системы здравоохранения и пациентов, в целях информирования в отношении тератогенного риска и необходимых действий для минимизации данного риска (руководство по использованию более чем одного метода контрацепции и руководство по различным видам контрацептивных средств); информация для пациента в отношении длительности периода, в течение которого избегают беременности после прекращения лечения;

2) контролируемый доступ на уровне назначения или отпуска лекарственного препарата с обеспечением выполнения теста на беременность и контролем отрицательных результатов медицинским и фармацевтическим работником перед назначением или отпуском лекарственного препарата;

3) ограничение максимального срока действия рецепта 30 дней;

4) консультирование в случае непреднамеренной беременности и оценка исхода любой случайной беременности.

Рассматривают целесообразность внедрения и дизайн регистра беременных для регистрации данных по всем пациенткам, которые забеременели в процессе лечения или в соответствующий период времени с момента окончания лечения, в частности, 3 месяца.

423. Непосредственное обращение к работникам системы здравоохранения является активной формой информирования, посредством которой важная информация по безопасности предоставляется непосредственно определенным специалистам системы здравоохранения держателем регистрационного удостоверения или уполномоченным органом в целях информирования о необходимости предпринять серьезные действия или адаптировать принятую медицинскую практику с целью минимизации определенных рисков и (или) снижения тяжести нежелательных реакций лекарственного препарата (см. глава 43).

Параграф 8. Выполнение мер минимизации рисков

424. Дополнительные меры минимизации риска включают одну или более активных мер, которая внедрена и выполняется в определенной целевой аудитории. Надлежащее внимание уделяется как временным рамкам реализации меры минимизации риска, так и процедурам, направленным на достижение целей в целевой группе. В частности, однократное выполнение образовательных инструментов (методов) "перед запуском" программы по реализации мер является недостаточным для обеспечения того, чтобы охватить информацией всех потенциальных медицинских работников, выписывающих лекарственный препарат, и (или) потребителей, в том числе новых медицинских работников и потребителей. Вероятно, возникновение в дополнительном периодическом перераспределении инструментов (методов) после запуска программы по реализации мер. Надлежащее внимание уделяется общему формату образовательных инструментов (методов) для обеспечения четкого различия от любого рода рекламных материалов. Представление образовательных материалов для согласования в уполномоченный орган осуществляется отдельно от передачи рекламного материала, при этом в сопроводительном письме обозначается, являются ли материалы рекламными или образовательными. Образовательные материалы распространяется отдельно от рекламных материалов, они содержат указание, что материал не является рекламным. Механизмы обеспечения качества гарантируют, что имеющиеся системы распространения соответствуют поставленной цели меры минимизации риска и являются контролируемыми.

Параграф 9. Эффективность мер минимизации риска

425. Оценка эффективности мер минимизации риска является необходимой для установления эффективности активных мер минимизации риска, причин неэффективности, а также необходимости корректирующих действий. Оценка эффективности выполняется по каждой мере минимизации риска и для программы в целом.

Оценка эффективности мер рассматривает различные аспекты выполняемой меры минимизации риска: сам процесс (т.е. степень выполнения запланированной программы), ее воздействие на осведомленность и изменения в поведении целевой группы, а также результат (т.е. в какой степени достигнуты предварительно определенные цели минимизации риска, за короткий или длительный срок). Время оценки каждого аспекта активной меры тщательно планируется в рамках ПУР до инициирования мер.

Для оценки эффективности мер по минимизации риска используют две группы показателей:

1) показатели процесса;

2) показатели результата.

Показатели процесса нужны для сбора доказательств успешности осуществления всех этапов мер минимизации риска. Данная группа показателей процесса обеспечивает оценку степени выполнения запланированной программы и достижение требуемого влияния на поведение (действия) целевой группы. Показатели выполнения программы определяются заранее и отслеживают на протяжении выполнения программы. Полученные данные и опыт используются для оптимизации корректирующих действий в случае их необходимости. Оценка выполнения процесса улучшает понимание процессов и причинных механизмов, в силу которых дополнительные меры минимизации риска позволили или нет добиться желаемого контроля специфических рисков.

Показатели результата обеспечивают общую оценку степени контроля риска, достигнутого посредством внедренных мер минимизации риска. В частности, когда целью оперативной меры является снижение частоты и (или) тяжести нежелательной реакции, конечный критерий успеха привязан к данной цели.

По результатам процедуры оценки эффективности мер минимизации риска делается вывод о возможности дальнейшего выполнения оцениваемой меры минимизации риска без изменений, либо о необходимости внесения изменений в выполняемую деятельность.

Оценка эффективности мер минимизации риска свидетельствует, что деятельность по минимизации риска является недостаточной и подлежит усилению (посредством внесения изменений в предостережения или рекомендации в инструкцию по медицинскому применению или листок-вкладыш, посредством улучшения четкости рекомендаций по минимизации риска и (или) подключением дополнительных инструментов по минимизации риска или улучшением существующих). Иным результатом процедуры оценки является определение несоответствия мер минимизации риска, либо отсутствия в ней требуемой направленности, в связи с чем

уменьшается объем работ по программе или ее рассмотрению, ее упрощению (уменьшив число инструментов (методов) по минимизации риска или частоту выполнения элементов мер).

В дополнение к оценке эффективности мер минимизации риска в управлении проблемами по безопасности также очень важно оценить, о возможности дополнительной меры минимизации риска иметь непреднамеренные (негативные) последствия для рассматриваемой проблемы здоровья населения на приближенном или отдаленном временном интервале.

426. Показатели процесса являются параметрами оценки объема выполнения изначальной программы, и (или) изменений в ее выполнении. Показатели процесса дополняют, а не замещать оценку достижения намеченных целей посредством реализации мер минимизации риска (т.е. показатели результата). В зависимости от характера активных мер, различные показатели процесса определяются для оценки их эффективности.

427. Достижение целевой популяции. Когда меры минимизации риска включают предоставление информации и руководств для работников системы здравоохранения и (или) пациентов посредством образовательных методов, используют меры оценки распространения информации для получения базовых данных по выполнению. Данные показатели ориентированы на оценку соответствия используемого инструмента для целевой аудитории (соответствующий язык, рисунки, диаграммы или иная графическая поддержка) или оценку фактического получения материалов целевой группой.

428. Оценка клинических знаний. В целях оценки осведомленности целевой аудитории и уровня знаний, полученных посредством образовательных оперативных мер и (или) предоставления информации (посредством инструкции по медицинскому применению), применяются строгие научные методы аналитических опросов.

Аналитический опрос включает основные стандартные вопросы, задаваемые по телефону, в личном интервью или самостоятельно отправленные по почте (электронной почте), которые время от времени повторяются. Такой подход адаптируется к контролю отношения и осведомленности в репрезентативных группах работников системы здравоохранения и (или) пациентов посредством соответствующих психометрических величин. Для выполнения оценки определяется адекватный объем выборки, включение в которую выполнять с использованием рандомизации.

Надлежащее внимание уделяют целям аналитического опроса, дизайну исследования, объему выборки и репрезентативности, операционным определениям зависимых и независимых переменных, а также статистическому анализу. Тщательное внимание уделяется выбору наиболее соответствующих инструментов по сбору данных (анкеты, опросники).

429. Оценка клинических действий. В целях оценки эффективности образовательных оперативных мер и (или) информационного обеспечения, определяют не только клинические знания, но и вытекающие из знаний клинические действия (назначение лекарственного препарата). Исследования по использованию лекарственного препарата посредством вторичного использования данных электронных медицинских карт рассматривают как ценный инструмент для количественной оценки клинических действий для представителя целевой группы. Анализ листов назначения лекарственных препаратов, особенно во взаимосвязи с другими данными пациентов (в частности, клинические и демографические данные), обеспечивает оценку назначения лекарственных препаратов, включая совместное назначение двух взаимодействующих лекарственных препаратов, соответствие рекомендациям по лабораторному мониторингу, а также выбор и контроль состояния пациента. Применяя соответствующие статистические методы (анализ динамических рядов, анализы выживаемости, логистическая регрессия) для когорты потребителей лекарственных препаратов делают оценку различных аспектов назначения или применения лекарственных препаратов, что обеспечивает понимание за рамками исключительно описательных доказательств.

430. Показатели результата. Конечными индикаторами успешности программы минимизации риска являются результаты безопасности, т.е. частота и (или) тяжесть нежелательных реакций в связи с воздействием лекарственных препаратов на пациента вне рамок интервенционного исследования (т.е. в рамках неинтервенционного исследования), данные результаты по безопасности являются индикаторами результата. Оценка, основанная на данных показателях, включают сравнение эпидемиологических мер частотности результата, такие как показатель частоты или кумулятивной частоты нежелательной реакции, полученный в контексте исследований безопасности на пострегистрационном этапе. В соответствии с любым подходом строгие научные и признанные принципы эпидемиологического исследования всегда являются руководством для оценки конечного рассматриваемого показателя результата. Учитывают сравнение частоты до и после выполнения мер минимизации риска. Когда выполнение оценки и расчета до и после выполнения мер является практически неосуществимым (в частности, меры минимизации риска были введены в действие в момент получения регистрационного удостоверения), показатель частоты исхода, полученный на этапе после выполнения мер, соотносится с заранее определенным референтным значением, полученным из литературных источников, ретроспективных данных медицинских карт пациентов, ожидаемой частоты в общей популяции (наблюдаемый анализ в сравнении с предполагаемым) и учитывается возможный эффект стимулирования репортирования. Выбор группы сравнения обосновывается надлежащим образом.

Уровень спонтанного репортирования (т.е. число сообщений о подозреваемых нежелательных реакциях за фиксированный период времени) не рассматривается как приемлемую оценку частоты нежелательных явлений в популяции, получающей лечение, за исключением особых обстоятельств, когда базисная частота нежелательного явления в группе незначительная и существует выраженная взаимосвязь между лечением и нежелательной реакцией. При таких обстоятельствах, когда прямое определение степени риска в рассматриваемой группе является практически неосуществимым, спонтанные сообщения позволяют сделать предположение относительно приблизительного значения частоты нежелательной реакции в группе, при условии, что некоторые разумно обоснованные данные получены для оценки показателя уровня репортирования в контексте применения лекарственного препарата. Однако, характерные погрешности, которые влияют на уровень репортирования в отношении предполагаемых нежелательных реакций, приводят к результатам, вводящим в заблуждение. В частности, введение программы минимизации риска как реакция на проблему по безопасности, выявленную на этапе пострегистрационного мониторинга лекарственного препарата, способствует повышению осведомленности в отношении определенных нежелательных реакций, что , в конечном счете, приводит к повышенному показателю репортирования. При таких обстоятельствах анализ спонтанного репортированияи приводит к ошибочному заключению, что вмешательство оказалось неэффективным. Сниженные показатели отчетности за определенный временной промежуток приводят к ошибочному заключению, что вмешательство оказалось эффективным.

Параграф 10. Координация

431. Если несколько лекарственных препаратов, в том числе лекарственные препараты, с одинаковым действующим веществом, имеются в наличии на рынке, вырабатывается целостный подход в применении дополнительных мер минимизации риска, предусмотренный уполномоченным органом. Когда возникает необходимость в координационных действиях для группы лекарственных препаратов, соответствующим образом вырабатывается согласованный подход. При таких обстоятельствах предварительное планирование обеспечивает, чтобы эффективность мер минимизации риска оценивалась для каждого отдельного лекарственного препарата, а также для лекарственных препаратов в совокупности.

432. Системы качества мер минимизации риска. Хотя в разработку и осуществление мер минимизации риска вовлечены многие эксперты, в соответствии с пунктом 12 статьи 23 Кодекса окончательная ответственность за качество, точность и научную целостность таких мер возлагается на держателя регистрационного удостоверения.

Держатель регистрационного удостоверения обеспечивает обновление плана управления рисками в случае появления новой информации, а также применяет

принципы качества, детально изложенные в разделе 2 настоящего Стандарта. Отслеживаемые версии плана управления рисками передаются на рассмотрение и выполнение оценки уполномоченным органом. Данные отчеты, ПУР и включенные в план системы управления риском, также, как и любые документы в отношении мер по минимизации риска, подвергаются аудиту или инспектированию.

Держатель регистрационного удостоверения обеспечивает, чтобы механизмы отчетности по результатам исследований или анализов по оценке эффективности мер минимизации риска подтверждались документально. Данные документы подвергаются аудиту или инспекции.

Параграф 11. Компетенция уполномоченного органа, уполномоченной организации по минимизации риска

433. Уполномоченный орган обеспечивает осуществление дополнительных мер минимизации риска, налагаемых как условие по безопасному и эффективному использованию лекарственного препарата.

В отношении мер минимизации риска, которые были введены после выдачи регистрационного удостоверения, уполномоченная организация обеспечивает оперативное рассмотрение и согласование представленных мер держателем регистрационного удостоверения.

Уполномоченный орган при необходимости оказывает содействие согласованию внедряемых мер минимизации риска для генерических лекарственных препаратов с одинаковым действующим веществом. В случае необходимости введения дополнительных мер минимизации риска для генерических лекарственных препаратов, обусловленных проблемами по безопасности действующего вещества, меры минимизации риска, применяемые к генерическим лекарственным препаратам, приводят в соответствие с мерами минимизации риска для оригинального лекарственного препарата.

Уполномоченный орган обеспечивает применение любого инструмента (метода) по минимизации риска. Уполномоченная организация согласовывает с держателем регистрационного удостоверения формат и средства инструментов (методов) минимизации риска, включая печатные материалы, интернет-платформы и иные аудио-видео средства, а также планирование (график) оперативных мер перед выходом лекарственного препарата на их рынок или в любое иное время в случае необходимости.

Уполномоченный орган принимает самостоятельное решение в отношении выбора соответствующих образовательных материалов и (или) иных инструментов (методов) по минимизации риска. Уполномоченный орган осуществляет контроль результатов введения мер минимизации риска.

Параграф 12. Компетенция держателей регистрационных удостоверений по минимизации риска

434. Держатель регистрационного удостоверения четко определяет цели предложенных дополнительных мер минимизации риска и показатели оценки их эффективности. Любые дополнительные оперативные меры минимизации риска разрабатываются в соответствии с общими принципами, сформулированными в пунктах 417 и 418, и имеют полное документальное подтверждение в программе минимизации риска.

В отношении генерических лекарственных препаратов держатель регистрационного удостоверения разрабатывает меры минимизации риска в соответствии с объемом, направленностью, содержанием и форматом инструментов (методов) применяемых для оригинального лекарственного препарата. Составление графика и планирование оперативных мер надлежащим образом координируются в целях минимизации нагрузки на системы здравоохранения.

Оценка эффективности мер минимизации риска в отношении генерических лекарственных препаратов проводится держателем регистрационного удостоверения в тесном сотрудничестве с уполномоченной организацией. В случае обоснованности проведения исследований, в целях минимизации нагрузки на системы здравоохранения настоятельно рекомендуется проведение совместных исследований. В частности, если назначено проведение проспективного когортного исследования, включение в исследование является независимым от назначения лекарственного препарата с определенным торговым наименованием или от определенного производителя лекарственного препарата. В этих случаях регистрация данных определенного лекарственного препарата является важной в целях быстрой идентификации любого нового риска, присущего конкретному лекарственному препарату.

Держатель регистрационного удостоверения контролирует результаты мер минимизации риска, которые включены в ПУР. Общие принципы оценки эффективности предусмотрены в параграфе 9 настоящей главы.

Держатель регистрационного удостоверения представляет в уполномоченную организацию отчет в отношении оценки эффективности дополнительных мер минимизации риска, имеющих отношение к оценке соотношения польза-риск в ПОБ.

Держатель регистрационного удостоверения обеспечивает своевременную связь с уполномоченным органом, уполномоченной организацией для выполнения соответствующей оценки и действий.

Параграф 13. Работники системы здравоохранения и пациенты

435. Сотрудничество работников системы здравоохранения и пациентов является крайне важным фактором для успешного выполнения образовательных программ и (

или) программ контролируемого доступа в целях оптимизации соотношения польза-риск.

Параграф 14. Влияние эффективности мер минимизации риска на ПУР ПОБ

436. Обновления ПОБ и ПУР включают суммарную оценку результата дополнительных мер минимизации риска, введенных для уменьшения важных рисков, связанных с применением лекарственного препарата. В ПУР акцент делают на том, как выполняемая деятельность и ее результаты отражается на планировании мер минимизации риска и (или) фармаконадзора. В ПОБ делают оценку воздействия введенных мер на профиль безопасности и (или) соотношение польза-риск лекарственного препарата. В общем, акцент делают на информацию, которая получена в процессе отчетного периода или с момента осуществления самых недавних мер по минимизации риска.

Результаты оценки эффективности мер минимизации риска во всех случаях подлежат включению в ПУР. Как часть такой критической оценки держатель регистрационного удостоверения делает наблюдения в отношении факторов, способствующих достижению цели или, напротив, приводящих к недостаточности (неэффективности) мер минимизации риска.

Такой критический анализ включает ссылку на опыт за пределами Республики Казахстан, если таковой имеется.

Оценка эффективности мер минимизации риска акцентирована на то, были ли они успешными в отношении минимизации целевого риска. Оценка выполняется с использованием комбинации показателей процесса и результата, в соответствии с описанием в параграфе 9 настоящей главы. Рекомендуется сделать разграничение между мерами минимизации риска, введенными в момент выдачи удостоверения о государственной регистрации и теми мерами, которые были введены позднее на пострегистрационном этапе.

Оценку эффективности мер минимизации риска представляется с учетом следующих рекомендаций:

1. Оценка представляет контекст путем 1) краткого описания введенных мер минимизации риска, 2) определение их целей, 3) описания выбранного процесса и показателей результата.

2. Оценка включает соответствующий анализ характера нежелательных реакций, включая их серьезность и предотвратимость. Где это уместно, также включают логистические факторы, которые влияют на клиническое выполнение мер минимизации риска.

3. Оценка включает исследование выполнения мер минимизации риска в рутинной клинической практике, включая все отклонения от первоначального плана. Такая оценка включает результаты исследований использования лекарственного препарата.

4. Показатели результата (т.е. частота и (или) серьезность нежелательных реакций), являются ключевыми конечными точками при оценке степени достижения поставленных задач при выполнении мер минимизации риска.

Предложения в отношении изменений по совершенствованию мер управления рисками представляются в соответствующем разделе ПОБ. План минимизации рисков обновляют с учетом поступающей информации в отношении эффективности мер минимизации риска.

Частота обновления ПУР является пропорциональной рискам лекарственного препарата. Обновления ПУР акцентируются на программу минимизации риска и представление обновлений по осуществлению мер минимизации риска, где это применимо. В случае обновления ограниченного количества разделов, разделы, которые подвергались изменениям, перечисляются в сопроводительном письме при представлении документации. В случае если по результатам выполнения мер минимизации риска требуется внесение изменений в инструкцию по медицинскому применению, основания и данные изменения подтверждаются подачей ПОБ, отражающего указанные сведения.

Параграф 15. Прозрачность

437. Уполномоченная организация обеспечивают прозрачность и доступность информации по введенным мерам минимизации риска путем размещения на соответствующих интернет-порталах следующей информации: действующей инструкции по медицинскому применению; резюме плана управления рисками с указанием введенных мер минимизации риска.

Глава 46. Дополнительный мониторинг

Параграф 1. Общее положение

438. Фармаконадзор является жизненно важной функцией системы здравоохранения, поскольку имеет своей целью быстрое выявление и реагирование на потенциальные угрозы безопасности, связанные с использованием лекарственных препарата.

Государственная регистрация лекарственного препарата осуществляется на основании положительного на момент регистрации соотношения польза-риск лекарственного препарата для определенной целевой группы пациентов, в пределах одобренного показания и рекомендаций по применению. Однако не все риски выявляются к моменту первоначальной регистрации, некоторые риски выявляются на пострегистрационном этапе при широком применении лекарственного препарата на протяжении всего жизненного цикла лекарственного препарата. Для обеспечения возможности выполнения контроля безопасности лекарственных препаратов

пропорционально уровню риска, сопряженному с их применением, целесообразным является формирование перечня лекарственных препаратов, требующих расширенного сбора данных по безопасности после их регистрации, что означает введение концепции дополнительного мониторинга в отношении некоторых лекарственных препаратов. Уполномоченным органом создается, поддерживается в актуальном состоянии и публикуется единый список лекарственных препаратов, подлежащих дополнительному мониторингу (далее - Список) на территории Республики Казахстан. Данные лекарственные препараты в инструкции по медицинскому применению обозначаются перевернутым черным равнобедренным треугольником, который сопровождается следующей пояснительной надписью: "Данный лекарственный препарат подлежит дополнительному мониторингу. Это позволит быстро выявить новую информацию по безопасности. Мы обращаемся к работникам системы здравоохранения с просьбой сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях".

Параграф 2. Структуры и процессы

439. Принципы присвоения статуса дополнительного мониторинга лекарственному препарату. Регистрация всех лекарственных препаратов осуществляется на основании признания соотношения польза-риск положительным с учетом имеющихся на момент регистрации сведений (данных клинических исследований (испытаний), которые проводились при разработке лекарственного препарата). Однако нежелательные реакции, которые возникают редко, либо развиваются при длительном применении, становятся очевидными только после применения лекарственного препарата более широким кругом пациентов и (или) после длительного приема. Кроме того, преимущества и риски, связанные с лекарственным препаратом, возможно, оценивались в условиях, отличающихся от условий повседневной медицинской практики, в частности, клинические исследования (испытания) исключали определенные типы пациентов с множественными сопутствующими заболеваниями или сопутствующими лекарственными препаратами. Таким образом, после выхода лекарственного препарата на рынок, его использование различными популяционными группами требует постоянного мониторинга. Держатели регистрационного удостоверения и уполномоченная организация осуществляют постоянный мониторинг лекарственных препаратов для получения появляющейся информации по безопасности, а также выполняют оценку ее влияния на соотношение польза-риск лекарственного препарата. Однако некоторые лекарственные препараты требуют выполнения более интенсивного сбора данных по безопасности после прохождения государственной регистрации с тем, чтобы максимально быстро выявлять любые новые значимые проблемы по безопасности и немедленно предпринимать надлежащие меры.

Для повышения эффективности мониторинга безопасности определенных лекарственных препаратов и для стимулирования более интенсивного представления

спонтанных сообщений о выявленных нежелательных реакциях, введена концепция дополнительного мониторинга.

Статус дополнительного мониторинга присваивается лекарственному препарату во время выдачи удостоверения о государственной регистрации или на более поздних этапах жизненного цикла лекарственного препарата при выявлении в процессе пострегистрационного мониторинга новой проблемы, связанной с безопасностью. В частности, статус дополнительного мониторинга важен при выдаче регистрационных удостоверений на лекарственный препарат, содержащие новое действующее вещество, для всех лекарственных препаратов биологического происхождения, которые являются приоритетами для осуществления фармаконадзора.

Уполномоченный орган вводит статус дополнительного мониторинга для лекарственного препарата при определенных обстоятельствах, в частности, по результатам проведения ПРИБ или ограничений в отношении безопасного и эффективного использования лекарственного препарата.

440. Обмен данными и прозрачность. Статус дополнительного мониторинга доводиться до сведения работников системы здравоохранения и пациентов таким образом, чтобы число сообщений о предполагаемых нежелательных реакциях повышалось, но при этом не создавалась чрезмерная тревога. Этого можно достигнуть, как правило, подчеркивая необходимость лучшей характеристики профиля безопасности нового лекарственного препарата путем выявления дополнительных рисков, но соотнося эти потенциальные риски с доказанными преимуществами и терапевтической пользой данного лекарственного препарата. Общедоступный список лекарственных препаратов со статусом дополнительного мониторинга постоянно обновляется уполномоченной организацией. Публикация списка вместе с соответствующим сообщением направлена на способствование работников системы здравоохранения и пациентов сообщать обо всех подозреваемых нежелательных реакциях на лекарственные препараты, подлежащие дополнительному мониторингу.

Параграф 3. Критерии включения лекарственного препарата в список дополнительного мониторинга

441. В список лекарственных препаратов, подлежащих дополнительному мониторингу, включаются следующие категории лекарственных препаратов:

1) лекарственные препараты, регистрируемые на территории Республики Казахстан, содержащие новое действующее вещество, которое до вступления в силу данных Правил не было зарегистрировано в Республике Казахстан в составе какого-либо лекарственного препарата;

2) лекарственные препараты биологического происхождения, регистрируемые на территории Республике Казахстан;

3) лекарственные препараты, на которые уполномоченным органом затребовано выполнение ПРИБ на момент выдачи удостоверения о государственной регистрации или после выдачи удостоверения о государственной регистрации.

442. Дополнительные (факультативные) критерии включения. По запросу уполномоченного органа лекарственные препараты включаются в список подлежащих дополнительному мониторингу на основании следующих дополнительных критериев:

1) рекомендации по применению лекарственного препарата содержат существенные ограничения, необходимые для обеспечения его безопасного и эффективного применения;

2) уполномоченным органом определено использование иных мер по обеспечению безопасности лекарственного препарата в системе управления рисками;

3) уполномоченным органом установлено обязательство для держателя регистрационного удостоверения провести пострегистрационное исследование эффективности.

Решение по включению лекарственного препарата в список подлежащих дополнительному мониторингу учитывает вопрос о целесообразности данного статуса с учетом иных дополнительных мероприятий фармаконадзора, предложенных в плане управления рисками.

Параграф 4. Критерии определения начального времени корректировки списка лекарственных препаратов, подлежащих дополнительному мониторингу

443. Обязательные критерии. Для лекарственных препаратов, содержащих новые действующие вещества, а также для всех лекарственных препаратов биологического происхождения начальный период включения составляет пять лет от даты государственной регистрации на территории Республики Казахстан.

444. Дополнительные критерии. Для лекарственных препаратов, включенных в список на основании установления определенных условий (проведение пострегистрационных исследований безопасности, эффективности, требований к системе управления рисками) период включения в список связан с выполнением соответствующих условий и обязательств, возложенных на держателя регистрационного удостоверения, и определяется уполномоченным органом сообразно их выполнению и получаемым результатам.

На протяжении жизненного цикла возможно неоднократное включение лекарственного препарата в список подлежащих дополнительному мониторингу.

Параграф 5. Обязанности уполномоченной организации

445. Уполномоченная организация:

1) обеспечивает представление электронной ссылки на веб-страницу уполномоченной организации, где открыт общий доступ к информации о лекарственном препарате и резюме плана управления рисками;

2) публикует на веб-портале список лекарственных препаратов, зарегистрированных на территории Республики Казахстан, которые подлежат дополнительному мониторингу. В списке указывается электронная ссылка на веб-страницу уполномоченной организации, где открыт общий доступ к информации о лекарственном препарате и резюме плана управления рисками;

3) учитывает список подлежащих дополнительному мониторингу лекарственных препаратов при определении частоты и особенностей выполняемых процедур по обнаружению сигналов;

4) информирует соответствующего держателя регистрационного удостоверения о принятии решения по включению в список лекарственных препаратов, подлежащих дополнительному мониторингу;

5) предпринимает все надлежащие меры для того, чтобы работники системы здравоохранения и пациенты сообщали о любых подозреваемых нежелательных реакциях на лекарственный препарат, включенное в список подлежащих дополнительному мониторингу;

6) выполняет ежемесячное обновление списка лекарственных препаратов, подлежащих дополнительному мониторингу.

Параграф 6. Обязанности держателей регистрационных удостоверений

446. Держатель регистрационного удостоверения:

1) включает в инструкцию по медицинскому применению своих лекарственных препаратов, включенных в список подлежащих дополнительному мониторингу, символ черного треугольника, а также стандартное пояснение о дополнительном мониторинге;

2) включает информацию о статусе дополнительного мониторинга в любой материал, который распространяться среди работников системы здравоохранения и пациентов, а также приложить все усилия, чтобы стимулировать репортирование нежелательных реакций, после согласования с уполномоченной организацией;

3) предоставляет уполномоченному органу данные и подтверждения статуса выполнения каких-либо условий, накладываемых уполномоченным органом;

4) предоставляет соответствующие изменения в инструкцию по медицинскому применению и листок-вкладыш по включению или удалению черного символа и стандартизированной пояснительной формулировки.

Параграф 7. Черный символ и пояснительная записка

447. Для лекарственных препаратов, включенных в список подлежащих дополнительному мониторингу, инструкция по медицинскому применению и листок-вкладыш содержат обозначение перевернутого черного равнобедренного треугольника, которое сопровождается следующей пояснительной надписью:

Данный лекарственный препарат подлежит дополнительному мониторингу. Это позволит быстро выявить новую информацию по безопасности. Мы обращаемся к работникам системы здравоохранения с просьбой сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях".

После того как лекарственный препарат включен в список или удален из него, держатель регистрационного удостоверения вносит соответствующие изменения в инструкцию по медицинскому применению, чтобы включить или удалить, в зависимости от обстоятельств, черный символ, заявление и стандартную пояснительную записку. Если решение о включении лекарственного препарата в список или удалении из списка делается при выполнении нормативной процедуры (в частности, процедуры государственной регистрации (перерегистрации), внесения изменений в инструкцию по медицинскому применению), то содержание инструкции по медицинскому применению требуется обновить до завершения процедуры, чтобы включить в информацию о лекарственном препарате или удалить из нее черный треугольник и стандартную пояснительную записку. Если решение о включении лекарственного препарата в список или удалении из него принимается вне рамок проведения процедуры регистрации, то держатель регистрационного удостоверения обязан в установленном порядке внести соответствующие изменения в инструкцию по медицинскому применению.

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