Об утверждении надлежащих фармацевтических практик

Приказ Министра здравоохранения и социального развития Республики Казахстан от 27 мая 2015 года № 392. Зарегистрирован в Министерстве юстиции Республики Казахстан 30 июня 2015 года № 11506

В соответствии с подпунктом 115) пункта 1 статьи 7 Кодекса Республики Казахстан от 18 сентября 2009 года «О здоровье народа и системе здравоохранения» **ПРИКАЗЫВАЮ:**

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. Комитету контроля медицинской и фармацевтической деятельности Министерства здравоохранения и социального развития Республики Казахстан обеспечить:

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

2) в течение десяти календарных дней после государственной регистрации настоящего приказа в Министерстве юстиции Республики Казахстан направление на официальное опубликование в периодических печатных изданиях и информационно-правовой системе нормативных правовых актов Республики Казахстан «Әділет»;

3) размещение настоящего приказа на интернет-ресурсе Министерства здравоохранения и социального развития Республики Казахстан.

3. Контроль за исполнением настоящего приказа возложить на вице-министра здравоохранения и социального развития Республики Казахстан Цой А.В.

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

Министр здравоохранения
и социального развития
Республики Казахстан *Т. Дуйсенова*

Приложение 1
к приказу Министра здравоохранения
и социальной защиты Республики Казахстан
от 27 мая 2015 года № 392

Стандарт надлежащей лабораторной практики (GLP)

1.	**1. Введение**

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

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

Цель Стандарта – содействие обеспечению качества результатов исследований. Стандарт следует применять в неклинических исследованиях по безопасности испытуемых веществ, содержащихся в лекарственных средствах, медицинских изделий. 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.

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

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

Стандарт применяется ко всем доклиническим и неклиническим исследованиям безопасности для здоровья человека и окружающей среды, проведение которых требуется в соответствии с приказом Министра здравоохранения Республики Казахстан от 18 ноября 2009 года № 736 «Об утверждении Правил проведения экспертизы лекарственных средств, изделий медицинского назначения и медицинской техники» (зарегистрирован в Министерстве юстиции Республики Казахстан 26 ноября 2009 года № 5926).

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 необходимых изменений и дополнений не реже 1 раза в 5 лет.

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

2. Термины

В Стандарте применяются следующие термины:

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

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

1.3. 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;

1.4. валидация – подтверждение на основе предствления объективных свидетельств того , что требования, предназначенные для конкретного использования или применения, выполнены;

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

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

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

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

1.9. дата начала исследования - дата подписания протокола, плана, программы исследования руководителем исследования;

1.10. дата начала эксперимента - дата получения первых специфических данных исследования;

1.11. дата окончания исследования - дата подписания заключительного отчета руководителем исследования;

1.12. дата окончания эксперимента - последний день получения данных в исследовании;

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

1.14. 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;

1.15. 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;

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

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

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

1.19. 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;

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

1.21. исследуемое вещество (лекарственное средство) - вещество (лекарственное средство), подлежащее исследованию;

1.22. испытательная площадка - место проведения какого-либо этапа исследования;

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

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

1.25. калибровка – установление зависимости между показаниями средства измерительной техники (прибора) и размером измеряемой (входной) величины;

1.26. 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;

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

1.28. контроль изменений - постоянная оценка и документирование системных операций и

изменений с целью определения необходимости процесса валидации после появления в компьютеризированной системе каких-либо изменений;

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

1.30. 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;

1.31. краткосрочное исследование - исследование с коротким временем проведения и широко применимыми стандартными методами;

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

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

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

1.35. 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;

1.36. многоцентровое исследование - исследование, фазы которого проводятся более чем на одной площадке;

1.37. 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;

1.38. 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;

1.39. 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;

1.40. обеспечение качества - совокупность систематических и планомерных действий, обеспечивающих соответствие проведения исследования Стандарту;

1.41. 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 ;

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

1.43. общепризнанные технические стандарты - стандарты, распространенные национальными или международными органами по стандартизации;

1.44. уполномоченный орган - государственный орган в сфере обращения лекарственных средств, изделий медицинского назначения и медицинской техники, проводящий контроль соблюдения Стандарта испытательными лабораториями на территории Республики Казахстан при проведении доклинических (неклинических) исследований лекарственных средств и инспекции (далее – уполномоченный орган);

1.45. основной график - система распределения и планирования ресурсов;

1.46. отклонения от протокола, плана, программы исследования - непреднамеренное отступление от протокола, плана, программы исследования после даты начала исследования;

1.47. патентованный материал - материал, защищенный законодательством от незаконного использования;

1.48. первичные клетки - клетки, изолированные из животного или растительного источника, имеющие ограниченную продолжительность жизни;

1.49. 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;

1.50. периферические компоненты - любое связанное с помощью интерфейса оборудование или вспомогательные или удаленные компоненты;

1.51. 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;

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

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

1.54. программное обеспечение - операционная система, программа или набор программ, стандартных (рутинных) программ и подпрограмм, контролирующих работу компьютера;

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

1.56. 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;

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

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

1.59. руководитель исследования - лицо, ответственное за общее проведение неклинического исследования безопасности для здоровья человека и окружающей среды;

1.60. руководство испытательного участка (при его назначении) - лицо, ответственное за контроль стадии (стадий) исследования, за которое несет ответственность, и проведение исследования согласно Стандарту;

1.61. руководство испытательной лаборатории - лицо, у которого есть полномочия и официальная ответственность за организацию и функционирование испытательной лаборатории согласно Стандарта;

1.62. 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;

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

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

1.65. спецификация на тест-системы - документ, устанавливающий требования к тест-системам;

1.66. 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;

1.67. 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;

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

1.69. 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;

1.70. 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;

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

1.72. 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;

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

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

3. **2. Основные положения**

2.1 Система обеспечения качества.

2.1.1 Общая информация

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

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

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

б) обслуживание и поверку измерительных приборов и оборудования;

в) приготовление реактивов, питательных сред, кормов;

г) ведение записей, отчетов и их хранение;

д) обслуживание всех помещений, задействованных в проведении исследования;

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

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

2.1.1.3 Руководитель испытательной лаборатории назначает одного или нескольких лиц, несущих ответственность за систему обеспечения качества и обеспечивающих соблюдение ее

другими сотрудниками испытательной лаборатории.

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

2.1.1.5 Обязанности персонала, ответственного за обеспечение качества входят:

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

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

1. инспекции исследований;
2. инспекции испытательных площадок;
3. инспекции процедур.

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

в) проверка заключительных отчетов для подтверждения того, что методы, процедуры, наблюдения и результаты изложены точно и полностью и в полной мере отражают первичные данные исследований;

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

д) подготовка и подписание 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 содержить информацию о том, что первичные данные исследования отражены в заключительном отчете достоверно.

2.2 Персонал испытательной лаборатории

2.2.1 Обязанности руководства испытательной лаборатории

2.2.1.1 Руководство испытательной лаборатории обеспечивает соответствие Стандарту.

2.2.1.2 Руководство обеспечивает:

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

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

в) понимание выполняемых функций и предоставление необходимого обучения;

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

д) наличие системы обеспечения качества с ответственным персоналом;

е) 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;

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

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

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

к) ведение учета всех документов в соответствии с СОП;

л) назначение сотрудника, ответственного за руководство архивом;

м) ведение основного графика;

н) в случае многоцентрового исследования осуществление тесной связи между

руководителем исследования, ведущим исследователем, программой обеспечения качества и персоналом исследования;

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

2.2.2 Обязанности руководителя исследования

2.2.2.1 Руководитель исследования является централизованным контролирующим лицом в исследовании и несет ответственность за общее проведение исследования и подготовку заключительного отчета.

2.2.2.2 Руководитель исследования обеспечивает:

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

б) организацию работы по проведению исследования, распределяет обязанности между участниками исследования;

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

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

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

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

ж) документальное оформление и регистрацию полученных исходных данных;

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

и) подписание и датировку заключительного отчета с указанием признания ответственности за достоверность данных и указанием соответствия исследования Стандарту ;

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

2.2.3 Ведущего исследователь обеспечивает проведение исследования согласно соответствующему Стандарту.

2.2.4 Обязанности персонала, участвующего в исследовании

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

2.2.4.2 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.

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

2.2.4.4 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.

2.2.4.5 Для облегчения работы руководителя исследования и отдела обеспечения качества при краткосрочных исследованиях следует использовать 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;

2.2.4.6 Роль и должностные обязанности руководителя исследования при проведении

исследований согласно Стандарту регламентированы в приложения 3 к Стандарту.

2.2.4.7 Роль и обязанности спонсора в применении Стандарта регламентированы в приложения 4 к Стандарту.

2.3 Помещения для исследований

2.3.1 Общая информация

2.3.1.1 Помещения, предназначенные для проведения доклинических (неклинических) исследований, проектируются, располагаются и эксплуатируются в целях обеспечения качественного исполнения проводимых исследований.

2.3.1.2 Структура испытательной лаборатории располагает возможностями для обеспечения адекватной степени разделения разных видов деятельности для надлежащего проведения каждого исследования.

2.3.2 Помещения для тест-систем

2.3.2.1 Испытательная лаборатория располагает достаточным количеством помещений и зон для изоляции тест-систем, в которых задействованы вещества или микроорганизмы с известной или подозреваемой биологической опасностью.

2.3.2.2 Располагает соответствующими помещениями и зонами для диагностики, исследования и контроля заболеваний, чтобы не допустить неприемлемого уровня повреждения тест-систем.

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

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

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

2.3.3.2 Помещения или зоны хранения испытуемых веществ располагаются отделенно от комнат или зон, в которых размещаются испытательные системы, которые обеспечивают сохранения состава, концентрации, чистоты, стабильности и безопасное хранение опасных веществ.

2.3.4 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.

2.3.5 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.

2.4 Оборудование, материалы и реактивы

2.4.1 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.

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

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

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

2.5 Тест-системы

2.5.1 Физические, химические

2.5.1.1 Оборудование, используемое для физико-химических исследований, имеет

соответствие видам проводимых исследований.

2.5.1.2 Необходимо обеспечение целостности физических, химических тест-систем.

2.5.2 Биологические

2.5.2.1 Необходимо обеспечение надлежащих условии для размещения, хранения, обработки и содержания биологических тест-систем с целью обеспечения соответствующего качества исследования.

2.5.2.2 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.

2.5.2.3 Ведется регистрация источника получения, даты и условий прибытия тест-систем .

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

2.5.2.5 Для надлежащей идентификации используемые тест-системы обозначается соответствующей маркировкой.

2.5.2.6 При использовании помещения или контейнеры с испытательными системами необходимо периодически подвергать санитарной обработке. Любой материал, контактирующий с испытательной системой, не содержить загрязнителей на уровне, мешающем проведению исследования.

2.6 Испытуемые вещества (лекарственные средства) и образцы сравнения (контрольные образцы)

2.6.1 Получение, обработка, отбор проб и хранение

2.6.1.1 Наличие информации о свойствах исследуемого вещества (лекарственного средства) и образцов сравнения (контрольных образцов), дате получения, сроке годности и полученном и использованном количестве в исследованиях.

2.6.1.2 Указываются процедуры обработки, отбора проб, и хранения с целью обеспечения надлежащего уровня гомогенности и стабильности, исключающего загрязнение или смешивание.

2.6.1.3 На контейнере для хранения обозначается соответствующая идентифицирующая информация, срок годности и особенности хранения.

2.6.2 Описание свойств

2.6.2.1 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.

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

2.6.2.3 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.

2.6.2.4 Необходимо знать о стабильности испытуемого вещества (лекарственного средства) и образцов сравнения (контрольных образцов) в условиях хранения и исследований.

2.6.2.5 Если исследуемое вещество (лекарственное средство) применяется с вспомогательным материалом, необходимо определить гомогенность, концентрацию и стабильность исследуемого вещества в этом материале.

2.6.2.6 В каждом исследовании, кроме краткосрочных, необходимо обеспечить архивное хранение образцов каждой серии исследуемого вещества (лекарственного средства) для аналитических целей.

2.7 Стандартные операционные процедуры

2.7.1 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.

2.7.2 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.

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

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

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

2.7.6 Оборудование, материалы и реактивы:

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

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

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

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

2.7.8 Испытательные системы:

а) подготовка помещений и условий хранения испытательных систем;

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

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

г) размещение тест-систем на испытуемых площадках.

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

4.	**3. Проведение исследования**

3.1. Протокол, план, программа исследования

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

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

3.1.3. 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.

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

3.2. Содержание протокола, плана, программы исследования

3.2.1. Идентификация исследования, исследуемого вещества (лекарственного средства) и

образца сравнения (контрольного образца);

3.2.1.1. Описание дизайна исследования;

3.2.1.2. Информация о целях и задачах исследования;

3.2.1.3. Идентификация исследуемого вещества (лекарственного средства) через код или название;

3.2.1.4. Исследуемое вещество (лекарственное средство) его описание, природа происхождения и характеристики;

3.2.2. Информация о спонсоре (разработчике) и испытательной лаборатории;

3.2.2.1. Название и адрес спонсора (разработчика);

3.2.2.2. Название и адрес задействованных испытательных лабораторий и испытательных площадок;

3.2.2.3. Фамилия и адрес руководителя исследования;

3.2.2.4. Фамилия и адрес ведущего исследователя, фамилии исследователей, принимавших участие в исследовании.

3.2.3. Даты

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

3.2.3.2. Предложенные экспериментальные даты начала и завершения исследования.

3.2.4. Методы исследований

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;

3.2.5. Проблемные вопросы (в соответствующих случаях)

3.2.5.1. Обоснование выбора испытательной системы;

3.2.5.2. 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;

3.2.5.3. Способ применения и причина такого выбора;

3.2.5.4. Уровни доз и (или) концентрации, частота и продолжительность применения;

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

3.2.5.6. Все сведения (данные) наблюдений сохраняются.

3.3. Проведение исследования

3.3.1. 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.

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

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

3.3.4. Данные, собираемые по мере прямого ввода в компьютер, имеют идентификацию на момент ввода данных лицом, ответственным за прямой ввод данных. Компьютеризированная система обеспечивает сохранение всех контрольных журналов со всеми изменениями данных, не скрывая исходные данные.

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

	3.3.6. Многоцентровые исследования проводятся в соответствии с руководством по применению Стандарта для организации и проведения многоцентровых исследований согласно приложения 6 к Стандарту. 3.3.7. Компьютеризирванные системы используются в проведении иследований в соответствии с руководством по применению принципов Стандарта к компьютеризированным системам согласно приложения 7 к Стандарту.
5.	**4. Оформление результатов исследования**
	4.1. Общая информация 4.1.1. Для каждого исследования готовится заключительный отчет. 4.1.2. При проведении краткосрочных исследований необходимо подготовить стандартизированный заключительный отчет со специальным приложением об особенностях исследования. 4.1.3. При проведении долгосрочных исследований подготавливается промежуточный отчет . 4.1.4. Отчеты ведущих исследователей и специалистов, задействованных в исследовании, подписываются ими собственноручно и датируются. 4.1.5. Заключительный отчет подписывается руководителем исследования и датируется, свидетельствуя о принятии ответственности за достоверность данных. Указывается степень соответствия принципам Стандарта. Заключительный отчет, при наличии, скрепляется печатью организации. 4.1.6. Изменения и дополнения в заключительном отчете представляется в форме поправок к отчету. Указывается причина исправлений или дополнений. Все поправки подписывается и датируется руководителем исследования. 4.1.7. Изменение формата заключительного отчета согласно требованиям государственной регистрации или уполномоченного органа не рассматривается как дополнение или поправка в заключительный отчет.
	4.2. Содержание заключительного отчета 4.2.1. Идентификация исследования, исследуемого вещества (лекарственного средства) и образца сравнения (контрольного образца); 4.2.1.1. Развернутое описание дизайна исследования; 4.2.1.2. Идентификация исследуемого вещества (лекарственного средства) через код или название; 4.2.1.3. Идентификация образца сравнения (контрольного образца) по наименованию; 4.2.1.4. Характеристика свойств исследуемого вещества (лекарственного средства), включая чистоту, стабильность и гомогенность. 4.2.2. Информация о спонсоре (разработчике) и испытательной лаборатории 4.2.2.1. Название и адрес спонсора (разработчика); 4.2.2.2. Название и адрес задействованных испытательных лабораторий и испытательных площадок; 4.2.2.3. Фамилия и адрес руководителя исследования; 4.2.2.4. Фамилия и адрес ведущего исследователя; 4.2.2.5. Фамилии специалистов, предоставивших свои отчеты для окончательного отчета. 4.2.3. Даты начала и завершения исследования и его этапов. 4.2.4. Цели и задачи исследования; 4.2.5. Описание материалов и методов исследований 4.2.5.1. Описание используемых материалов и методов исследований: 4.2.5.1.1. Описание исследуемого вещества (лекарственного средства), включая сведения о его физических, химических, биологических и фармацевтических свойствах, составе готовой лекарственной формы; 4.2.5.1.2. Характеристика и обоснование тест-системы, отобранной для доклинических исследований; 4.2.5.1.3. В случае использования биологической тест-системы (животных) указать вид, возраст, количество животных в каждой группе, пол, показатель массы тела, источник

	питания; 4.2.5.1.4. Режим дозирования, кратность и путь введения исследуемого вещества (лекарственного средства); 4.2.5.1.5. Схема проведения доклинического (неклинического) исследования исследуемого вещества (лекарственного средства); 4.2.5.1.6. Описание методов статистической обработки результатов. 4.2.6. Результаты 4.2.6.1. Краткий обзор результатов; 4.2.6.2. Вся информация и данные, требуемые протоколом, планом, программой исследования; 4.2.6.3. Предоставление результатов, включая расчеты и количественное определение статистической значимости, обобщающие таблицы (графики) с соответствующей статистической обработкой и комментариями к ним; 4.2.6.4. Оценка и обсуждение результатов исследования и выводы. 4.2.7. Хранение. Место хранения протокола, плана, программы, проб исследуемого вещества (лекарственного средства) и образцов сравнения (контрольных образцов), исходных данных заключительного отчета.
6.	**5. Хранение документов и материалов**
	5.1. 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: 5.1.1. Протокол, план, программа исследования, исходные данные, пробы исследуемого вещества (лекарственного средства) и образцов сравнения (контрольных образцов) и заключительный отчет о каждом исследовании; 5.1.2. Документы обо всех проведенных инспекциях и аудитах; 5.1.3. Документы о квалификациях, обучении, опыте и должностные инструкции персонала ; 5.1.4. Документы и отчеты об использовании и калибровке оборудования; 5.1.5. Документы о валидации компьютеризированных систем; 5.1.6. Документы обо всех предыдущих СОП; 5.1.7. 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. 5.2. Доступ к архивам имеет персонал, уполномоченный руководством. Перемещение данных из архива и в архив тщательно регистрируется. 5.3. Если испытательная лаборатория или архив испытательной лаборатории, работающий по контракту, прекращает деятельность и не имеет правопреемника, архив передается в архивы спонсора исследования (разработчика).

7.	**6. Инспектирование. Процедуры контроля соблюдения Стандарта**
	6.1. Руководство инспектированием 6.1.1. Уполномоченный орган осуществляет: а) гарантирование ответственности контролирующих выполнение Стандарта за подбор квалифицированных кадров (инспекторов), имеющих необходимый технический, научный опыт;

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

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

г) 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;

д) 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;

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

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

6.2. Персонал и обучение инспекторов

6.2.1. Обеспечение необходимым количеством инспекторов

Требуемое количество инспекторов зависит от:

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

б) периодичности оценки статуса соответствия Стандарту испытательных лабораторий;

в) количества и сложности исследований, проводимых испытательными лабораториями;

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

6.2.2. Обеспечить необходимую квалификацию и обучение инспекторов

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

Уполномоченный орган осуществляет:

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

б) 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.

6.2.3. 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.

6.2.4. Обеспечить инспекторов подходящими средствами идентификации. Инспекторами являются:

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

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

6.3. Программа контроля соблюдения Стандарта

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:

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

6.3.2. 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);

6.3.3. Указание на механизмы, в соответствии с которыми испытательные лаборатории включаются в программу;

6.3.4. 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;

6.3.5. Предоставление информации о категориях инспекций испытательных лабораторий, аудитах исследований.

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

6.3.7. 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.

6.4. Последующие действия после инспекций испытательных лабораторий и аудитов исследований

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

6.4.2. 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.

6.4.3. 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.

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

а) 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;

б) составляет подробный отчет о результатах инспектирования.

6.4.5. 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:

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

б) выдача рекомендации, что исследование признано недействительным;

в) 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;

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

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

6.5. Общие принципы инспектирования

6.5.1. 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.

6.5.2. 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 необходимо 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.

6.5.3. 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.

6.5.4. 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.

6.5.5. 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. Обязанности персонала по этому вопросу определены в программе контроля соблюдения Стандарта.

6.6. Процедуры инспекции испытательной лаборатории

6.6.1. Предварительная инспекция

6.6.1.1. Цель – познакомить инспектора с испытательной лабораторией, которая подлежит инспекции на предмет структуры управления, физического расположения зданий и ряда исследований.

6.6.1.2. Перед проведением инспекции испытательной лаборатории или аудита исследования инспекторы знакомятся с испытательной лабораторией, подлежащей инспектированию. Необходимо 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 необходимая информация:

а) вид, величина и расположение испытательной лаборатории;

б) ряд исследований, которые будут анализироваться при инспекции;

в) структура управления испытательной лабораторией.

6.6.1.3. 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.

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

6.6.2. Конференция в начале инспекции

6.6.2.1. 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.

6.6.2.2. В начале посещения испытательной лаборатории с руководителями испытательной лаборатории необходимо обсудить административные и практические моменты инспекции лаборатории и аудита исследования. В начале конференции инспекторам рекомендуются:

а) рассказать о цели и масштабе проверки;

б) описать документацию, которая будет необходима для инспекции испытательной лаборатории;

в) выяснить или запросить информацию о структуре управления (организации) и персонале испытательной лаборатории;

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

д) сделать первоначальное определение отделений испытательной лаборатории, подлежащих проверке в ходе инспекции;

е) описать документы и образцы, которые будут необходимы для текущих и завершенных исследований, выбранных для аудита;

ж) известить о проведении заключительной конференции в конце инспекции.

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

6.6.2.4. При инспекции испытательной лаборатории инспектор сопровождается сотрудником СОК.

6.6.2.5. Инспекторы вправе потребовать отдельное помещение для проверки документов и проведения других действий, связанных с инспекцией.

6.6.3. Инспекция организации и персонала

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

6.6.3.2. Руководство испытательной лаборатории представляет такие документы, как:

а) планы здания;

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

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

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

д) политика контроля состояния здоровья персонала;

е) описание работы персонала, программы обучения персонала и все необходимые документы;

ж) указатель СОП испытательной лаборатории;

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

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

6.6.3.3. Инспектор проверяет:

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

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

в) наличие СОП для всех соответствующих областей проверки.

6.6.4. Инспекция программы обеспечения качества

6.6.4.1. Цель – определить соответствие методов обеспечения качества проводимых исследований принципам Стандарта.

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

а) квалификации руководителя и всего персонала СОК;

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

6.6.5. Инспекция помещений испытательной лаборатории

6.6.5.1. Цель – определить, имеет ли испытательная лаборатория, внутри и снаружи, соответствующую величину, построение, месторасположение и соответствует ли требованиям проводимых исследований.

6.6.5.2. Инспектор проверяет:

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

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

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

6.6.6. Инспекция обращения, размещения и локализации биологических тест-систем

6.6.6.1. 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.

6.6.6.2. 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:

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

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

в) наличие договоренностей об изоляции животных (или других составляющих испытательной системы в случае необходимости), о которых известно или которых

подозревают в заболевании или переносе заболеваний;

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

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

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

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

з) 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;

и) 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;

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

6.6.7. Инспекция оборудования, материалов и реактивов

6.6.7.1. 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.

6.6.7.2. Инспектор проверяет:

а) чистоту и надлежащее функционирование оборудования;

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

в) 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;

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

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

6.6.8. Инспекция тест-систем

6.6.8.1. Цель – определить наличие соответствующих требованиям процедур для обращения и контроля испытательных систем, которые необходимы для проводимых исследований в испытательной лаборатории, например, химические и физические системы, клеточные и микробные системы, растения и животные.

6.6.8.2. Физические и химические системы. Инспектор проверяет:

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

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

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

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

б) 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;

в) надлежащая идентификация со всей необходимой информацией помещения или контейнеров с испытательными системами;

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

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

е) 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;

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

з) 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;

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

6.6.9. Инспекция испытуемых и контрольных веществ

6.6.9.1. 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.

6.6.9.2. Инспектор проверяет:

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

б) надлежащую маркировку контейнеров с исследуемыми и контрольными веществами;

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

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

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

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

ж) 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;

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

6.6.10. Инспекция стандартных операционных процедур

6.6.10.1. 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.

6.6.10.2. Инспектор проверяет:

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

б) проведение процедур по пересмотру и обновлению СОП;

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

г) документы с регистрацией предыдущих СОП;

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

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

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

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

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

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

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

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

н) утилизация тест-систем;

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

п) меры программы обеспечения качества.

6.6.11. Инспекция проведения исследования

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

6.6.11.2. Инспектор проверяет:

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

6.6.12. Инспекция представления отчета о результатах исследования

6.6.12.1. Цель – определить соответствие заключительных отчетов принципам Стандарта.

6.6.12.2. При изучении заключительного отчета инспектор проверяет:

а) подпись и датирование руководителем исследования для подтверждения ответственности за валидацию исследования и соответствие проведенного исследования принципам Стандарта;

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

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

г) внесение изменений ответственным персоналом;

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

6.6.13. Инспекция хранения данных

6.6.13.1. Цель – определить, имеет ли испытательная лаборатория соответствующие документы и отчеты, меры предосторожности по безопасному хранению документов и материалов;

6.6.13.2. Инспектор проверяет:

а) утверждение лица, ответственного за архив;

б) 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;

в) процедуры для извлечения сохраненных данных;

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

д) опись материалов, удаленных и восстановленных в архиве;

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

6.7. Аудит исследований

6.7.1. 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.

6.7.2. При проведении аудита исследования инспектору следует:

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

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

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

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

д) 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;

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

ж) протокол, план, программа исследования;

з) используемые СОП на момент проведения исследования;

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

к) заключительный отчет;

л) если в исследованиях использовались, инспекторам следует зарегистрировать определенное количество отдельных животных с момента их прибытия в испытательную лабораторию до аутопсии. Инспекторам следует

м) обратить внимание на следующие записи: масса тела животных, прием пищи, воды, дозирование и введение препаратов, клинические наблюдения и результаты аутопсии,

	клиническая химия; патология. 6.8. Завершение инспекции или аудита исследования 6.8.1. 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). 6.8.2. 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. 6.8.3. 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. 6.8.4. Если аудит исследования проводился по запросу уполномоченного органа, необходимо подготовить полный отчет о результатах и отправить в уполномоченный орган.

8.	**7. Арбитражные процедуры**
	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.
9.	**8. Обеспечение качества**
	8.1. Система управления обеспечением качества 8.1.1. Руководство испытательной лаборатории несет ответственность за обеспечение работы испытательной лаборатории в целом в соответствии со Стандартом. Руководство при необходимости делегирует обозначенные виды деятельности по контролю среднему звену руководства, но общая ответственность сохраняется. Неотъемлемой ответственностью руководства является назначение и подбор необходимого количества квалифицированного и опытного персонала, включая сотрудников, необходимых для выполнения функций отдела обеспечения качества (далее – ОК). 8.1.2. В обязанности 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, назначенное ответственным за ОК, имеет прямой доступ к разным уровням руководства, в частности к руководству испытательной лаборатории высшего уровня. 8.2. Квалификация персонала отдела обеспечения качества 8.2.1. Персонал отдела качества владеет соответствующими знаниями и имеет опыт, необходимый для исполнения своих обязанностей. Сотрудники ознакомлены с процедурами исследований, стандартами и системами, используемыми в испытательной лаборатории или в ее интересах.

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

8.2.3. 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.

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

8.3. Участие отдела обеспечения качества в разработке стандартных операционных процедур и протоколов, планов, программ исследований

8.3.1. Руководство несет ответственность за разработку, выпуск, распространение и сохранение СОП. Персонал ОК участвует в подготовке СОП, а так же, в большей степени, проверяют СОП перед применением с целью оценки их ясности и соответствия принципам Стандарта.

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

8.3.3. контроля соответствия протокола, плана, программы исследования принципам Стандарта;

8.3.4. оценки согласованности протокола, плана, программы исследования;

8.3.5. определения важных стадий исследования;

8.3.6. планирования программы контроля в отношении исследования.

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

8.4. Инспекции службы обеспечения качества

8.4.1. Программы ОК основаны на следующих видах инспекций:

8.4.2. инспекции исследований, включающие в себя инспекции, график проведения которых составлен согласно хронологии конкретного исследования и включает определение важных стадий исследования.

8.4.3. 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).

8.4.4. 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. Следует признать, 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.

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

8.4.6. 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.

8.5. Отчеты об инспекциях ОК

Уполномоченный орган при необходимости 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.

8.6. Аудиты данных и заключительные отчеты

Аудит исходных данных исследования ОК проводится разными способами. Отдел ОК при необходимости 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.

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

8.6.2. Исследование было проведено в соответствии с протоколом, планом, программой исследования и СОП;

8.6.2.2. Исследование было точным и полным образом отражено в отчете;

8.6.2.3. Отчет содержит все элементы, требуемые Стандартом;

8.6.2.4. Отчет характеризуется последовательностью и внутренней непротиворечивостью;

8.6.2.5. Первичные данные собраны полностью и в соответствии с требованиями Стандарта.

8.6.3. 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.

8.6.4. 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.

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

8.7. Заключение отдела обеспечения качества

8.7.1. 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 обязанности 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.

8.7.2. Формат заключения ОК соответствует структуре отчета. Необходимо, 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 исследований, когда повторяющиеся инспекции каждого исследования неэффективны или непрактичны.

8.7.3. 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 ответственность за обеспечение того, чтобы в заключительном отчете были выделены области исследования, не соответствующие Стандарту.

8.8. Служба обеспечения качества и исследования, не регулируемые нормативными требованиями

8.8.1. 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.

8.8.2. 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.

8.9. Обеспечение качества в небольших испытательных лабораториях

8.9.1. 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 необходима 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 необходимая эффективность, требуемая для соответствия Стандарту.

8.9.3. Данная информация при необходимости дополнительно применяется к многоцентровым исследованиям, при условии четкого определения общей ответственности за координацию.

Приложение 1
к Стандарту надлежащей лабораторной
практики Республики Казахстан

Руководство по применению Стандарта в краткосрочных Исследованиях

1. Общие положения

1.1. Стандарт являются общими и не касаются 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.

1.2. Краткосрочные биологические исследования включают изучение острой токсичности, ряд исследований мутагенности и исследования острой экотоксичности.

1.3. 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.

1.4. 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

2.1. Документальное оформление программы обеспечения качества включает описание пользы, полученной из инспекций исследования, испытательной лаборатории или процедур.

2.2. Инспекции исследований планируются в соответствии с хронологией данного исследования, с привязкой к первому шагу, определяющему основные фазы эксперимента.

2.3. 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).

2.4. 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. Обязанности персонала по обеспечению качества

3.1. 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 следует оговорить 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.

3.2. 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. Помещения для исследований

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

5. Оборудование, материалы и реактивы

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

6. Тест-системы

6.1. Физическая, химическая. Следует периодически проверять, чистить, ремонтировать и калибровать оборудование, применяемое в физических, химических исследованиях в соответствии с СОП.

6.2. Биологическая.

6.2.1. Описание. Для тестовых систем in vitro требуется вести отчетность для документального подтверждения роста, жизнеспособности и отсутствия заражения серий. Для исследований *in vitro* необходимо определить подлинность и зафиксировать происхождение, подштамм и режим обслуживания тест-системы.

6.2.2. 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.

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

6.2.4. 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 осуществлению этого задания применяется периодическое тестирование систем.

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

6.2.6. 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)

7.1. 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 следует получить определенные сведения о химической структуре исследуемого вещества.

7.2. Рекомендуется в надлежащих случаях определить стабильность исследуемого и ссылочного объектов в условиях хранения.

7.3. 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 .

7.4. В случае физико-химических исследований допустимо отсутствие данных, относящихся к пунктам 2.6.2.4 и 2.6.2.5 настоящего Стандарта, если исследования проводятся с целью их получения.

8. Стандартные операционные процедуры

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

9. Проведение исследования

9.1. 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, ответственным за подобные исследования, а также СОК.

9.2. Связанные с экспериментом приложения к таким протоколам, планам, программам (подробные данные по тестируемому объекту, эмпирической дате начала) следует представлять 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

10.1. Содержание общего протокола, плана, программы исследования и связанного с ними приложения соответствует описанному в параграфах 3.2, 4.2 настоящего Стандарта со следующими уточнениями.

10.2. Информация о характере и цели исследования не обязательна, если она содержится в описании дизайна.

10.3. Вопросы пунктов 3.2.5.1-3.2.5.4 настоящего Стандарта исключаются при физико-химических экспериментах.

10.4. Сведения по пункту 3.2.5.5 настоящего Стандарта в целом возможно представление в краткой, обобщающей форме или со ссылкой на соответствующие СОП или руководства по тестированию.

11. Представление отчетности по результатам исследования

11.1. Если осуществляются краткосрочные эксперименты с использованием общих протоколов, планов, программ исследования, целесообразно составление « стандартизированных итоговых отчетов», содержащих большую часть необходимой для подобных отчетов общей информации. Они заранее утверждаются руководством испытательной лаборатории, а также руководителем исследования, ответственного 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».

11.2. Содержание итогового отчета

11.2.1. Состав полного итогового отчета («стандартного итогового отчета» и связанного с исследованием приложения) согласовывается с требованиями, описанными в параграфе 4.2 настоящего Стандарта с возможными отступлениями, указанными далее:

11.2.2. Определение параметров исследуемого вещества (лекарственного вещества), включая чистоту, стабильность и однородность оказывается неактуальным, если исследование проводится для установления этих данных.

11.2.3. Заключение. При необходимости 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 Республики Казахстан

1.	**Руководство по применению Стандарта для исследований** *in vitro (ин витро)*
	1. Обязанности 1.1. Руководство испытательной лаборатории Обязанности 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 проведится 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, возлагая основную ответственность 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.

1.2. Руководитель исследования

1.2.1. Общие обязанности руководителя исследования не зависят от типа исследования, а обязанности, перечисленные в стандартах, применяются и к исследованиям *in vitro*. Руководитель исследования продолжает являться центральным и единственным лицом в обеспечении контроля исследования и несет ответственность за общее проведение исследования и формирование отчета об исследовании.

1.2.2. 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.

1.2.3. Для обоснования выбора тест-системы руководитель исследования оформляет документ о том, что метод исследования был официально утвержден или является структурно, функционально и (или) механиически 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).

1.2.4. 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 необходимую 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 гарантирируется поставщиком, производителем или патентообладателем, и руководство испытательной лаборатории несет ответственность 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 изучет 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, необходимые для оценки пригодности испытательной системы для использования (результаты исследований характеристик).

1.3. Персонал исследования

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* следует также применять надлежащие меры предосторожности, чтобы свести к минимуму риски от использования опасных химических веществ.

2. Обеспечение качества

2.1. 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 следует совместно разрабатывать 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*.

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

2.2.1. 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;

2.2.2. Оценка и обеспечение функционального и (или) морфологического статуса (и целостности) клеток, тканей и других индикаторных материалов;

2.2.3. Мониторинг потенциального загрязнения чужеродными клетками, микоплазмой и другими патогенами или другими случайными агентами;

2.2.4. Очистка и обеззараживание оборудования и аппаратуры и сведение к минимуму источников загрязнения исследуемых элементов и тест-систем;

2.2.5. Обеспечение надлежащего использования и обслуживания специализированного оборудования;

2.2.6. Обеспечение надлежащей криоконсервации и восстановления клеток и тканей;

2.2.7. Обеспечение надлежащих условий для извлечений материалов после хранения в замороженном состоянии;

2.2.8. Обеспечение стерильности материалов и поставок, используемых для клеточных и тканевых культур;

2.2.9. Поддержание соответствующего разделения между различными исследованиями и испытательными системами.

3. Помещения

3.1. Общие положения

Стандарт устанавливает, что испытательные лаборатории были в соответствии требованиям к выполняемым в них исследованиям и что следует поддерживать 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, следует предпринять меры с тем, чтобы обеспечить надлежащее разделение исследований *in vitro*, проводимых одновременно в одной и той же физической среде.

3.2. Оснащение тест-систем

3.2.1. Для обеспечения изоляции тест-систем необходимо иметь в наличии достаточное количество помещений или зон, обеспечивающих сведение к минимуму возможности загрязнения тест-систем.

3.2.2. 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.

3.2.3. 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 необходимо.

3.2.4. 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.

3.3. Помещения для обработки исследуемых веществ (лекарственных средств) и образцов сравнения (контрольных образцов).

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).

4. Оборудование, материалы и реагенты

4.1. 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 следует определить критические параметры, требующие постоянного контроля или настройки предельных величин, наряду с установкой сигнальных устройств.

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

5. Тест-системы

5.1. 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.

5.2. Условия для тест-систем

Как и для любых других биологических тест-систем, следует определить, поддерживать

и вести 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. Следует также регистрировать условия окружающей среды (уровень жидкого азота в системе замораживания жидким азотом для хранения, температура, влажность и концентрация CO_2 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.

5.3. Недавно полученные испытательные системы

В регистрационных данных исследования следует проанализировать и сохранить 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 следует использовать 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.

5.4. Записи о тест-системах

5.4.1. 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:

1) 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),

2) хронологию хранения,

3) количество пассажей клеточных линий,

4) условия культивирования и интервалы субкультивирования,

5) условия замораживания, размораживания.

Для трансгенных тест-систем необходимо установить природу трансгена и вести соответствующее управление экспрессией трансгенов.

5.4.2. Следует уделять особое внимание надлежащей маркировке тест-систем во время хранения и использования, что включает меры по обеспечению износостойкости маркировки. Следует 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.

5.4.3. 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.

5.4.4. 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.

6. Тестируемые и стандартные объекты (в том числе объекты отрицательного и положительного контроля)

6.1. 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.

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

6.3. Срок годности контрольных объектов (образцов) также продливается на основании документальной оценки или анализа. Такая оценка состоятся 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.

7. Стандартные операционные процедуры

7.1. В дополнение к примерам, приведенным в параграфе 2.7.4 настоящего Стандарта, имеются виды деятельности и процессы, специфические для исследования *in vitro*, которые следует описать 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:

7.2. Лаборатория

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.

7.3. Оборудование

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 CO_2 в инкубаторах).

7.4. 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. 7.5. Тест-системы Условия для хранения и процедуры для замораживания и размораживания клеток и тканей , исследование на распространенные патогены; визуальный осмотр на наличие загрязняющих веществ; 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; 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. 7.6. Проведение исследования Асептические техники, критерии приемлемости достоверности исследования, критерии для повторного проведения анализа. 7.7. Обеспечение качества Определение критических фаз, частота инспекций.
	8. Проведение исследования и отчеты о результатах исследования 8.1. Требования Стандарта к эффективности исследований *in vitro* идентичны требованиям, предъявляемым к традиционным исследованиям безопасности. 8.2. Существует несколько вопросов, характерных для исследования *in vitro*, которые следует отражать 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, следует выполнять одновременно с исследуемым веществом (лекарственным средством) во всех исследованиях *in vitro*.
	9. Хранение записей и материалов 9.1. Общие требования Стандарта к хранению применяются и к исследованиям *in vitro*. Следует 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. 9.2. Необходимо 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. 9.3. Также следует 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 Республики Казахстан

Роль и должностные обязанности руководителя исследования при проведении исследований согласно Стандарту	
	1. Роль руководителя исследования 1.1. При исследовании руководитель исследования представляет собой единственное контролирующее лицо с окончательной ответственностью за полное научное руководство им. В этом состоит главная роль руководителя исследования, и все служебные обязанности и

обязательства, как обозначено в Стандарте, проистекают из нее. При исследовании в любой момент времени действует только один руководитель.

1.2. 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.

1.3. 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 несет ответственность за проведение конкретных установленных фаз эксперимента в соответствии с применимыми принципами Стандарта.

1.4. 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.

1.5. 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.

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

2. Обязанности руководства

Руководство испытательной лаборатории несет ответственность 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).

2.1. Назначение руководителей исследования

2.1.1. 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.

2.1.2. Назначая для исследования руководителя, руководству испытательной лаборатории следует 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.

2.1.3. Замена руководителя исследования и (или) ведущего исследователя производиться согласно установленным процедурам и оформляется документально.

2.2. Обучение и профессиональная подготовка руководителей исследования

2.2.1. 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 необходимо документально подтверждать и сохранять записи в течение времени, установленного соответствующими органами власти.

2.2.2. 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.

3. Обязанности руководителя исследования

3.1. Руководителем исследования является лицо, которое несет окончательную ответственность за научное проведение исследования и который подтверждает соответствие исследования Стандарту.

3.2. Начало исследования

3.2.1. 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.

3.2.2. Руководителю следует взять на себя ответственность 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.

3.2.3. Перед датой начала исследования руководителю исследования необходимо предоставить персоналу по ОК доступ к протоколу, плану, программе исследования для проверки наличия в нем полной информации, необходимой для соблюдения Стандарта.

3.2.4. До фактической даты начала эксперимента руководитель исследования обеспечивает весь персонал, занятый в эксперименте, копиями протокола, плана, программы исследования, в том числе сотрудников ОК.

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

3.3. Ход исследования

3.3.1. На руководителя исследования возложена ответственность 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.

3.3.2. 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.

3.3.3. 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.

3.3.4. 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.

3.4. Итоговый отчет

3.4.1. 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.

3.4.2. 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, свидетельствуя о принятии на себя ответственности за верность 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.

3.5. Архивы

По окончании исследования (включая штатное завершение) на руководителя исследования возлагается обязанность по 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, ответственность за них несет руководство.

3.6. Заключение субподрядного договора

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.

4. Изменения к протоколу, плану, программе исследования и отклонения от него

4.1. Внесение изменений (поправок) в протокол, план, программу исследования

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.

4.2. Отклонения в исследовании

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 обязан утверждать 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.

5. Квалификационные требования к руководителю исследования

Квалификационные требования к руководителю исследования определяются обязательными условиями для каждого конкретного исследования. В обязанности 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.

6. Взаимодействие с исследованием

6.1. Руководитель исследования несет общую ответственность за управление исследованием. Определение «ответственность за общее проведение исследований и заключительный отчет» растолковыватся 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 обязанностей с тем, чтобы руководитель исследования мог эффективно выполнять свои обязанности 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.

6.2. В исследованиях, в которых ответственность 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.

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

6.4. Такое взаимодействие включает:

6.4.1. 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.

6.4.2. 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).

7. Замена руководителя исследования

7.1. Руководитель исследования несет ответственность 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 ответственность 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 необходимым для замены руководителя исследования процедурам и документации.

7.2. Решение о замене или временном делегировании ответственности 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 ответственного лица, пришедшего на замену руководителя исследования (при содействии персонала службы обеспечения качества), необходимо 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.

7.3. 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 обязанностей квалифицированному сотруднику для выполнения данного конкретного этапа исследования. Если отсутствие руководителя исследования более продолжительно, то предпочтение отдается замене, а не передаче обязанностей.

7.4. 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.

8. Правовой статус руководителя исследования

Подпись руководителя исследования, внесенная в заключительный отчет и имеющая юридическую силу, подтверждает ответственность 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 юридическая ответственность руководителя исследования устанавливается законодательством и судопроизводством, а не Стандартом.

Приложение 4
к Стандарту надлежащей лабораторной
практики Республики Казахстан

Роль и обязанности спонсора в применении Стандарта	
	1. Общие положения 1.1. У спонсора исследования помимо, прямых есть и косвенные обязанности. 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. 1.2. Спонсор: 1.2.1. 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); 1.2.2. 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.
	2. Обязанности спонсора 2.1. Спонсору следует знать о требованиях принципов Стандарта, в частности о тех, которые имеют отношение к руководству испытательной лаборатории и руководителю исследования, ведущему исследователю. 2.2. Если какие-то части исследования передаются спонсором на выполнение субподрядчикам, спонсор знает о том, что ответственность за исследование в целом лежит на руководителе исследования, включая достоверность исходных данных и отчет. 2.3. 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. 2.4. 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. 2.5. Если в уполномоченный орган предоставляются несколько исследований в одном пакете, ответственность за достоверность всего пакета неизмененных заключительных отчетов лежит на спонсоре. Необходимо, 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. 2.6. Уполномоченный орган вправе затребовать утверждения протокола, плана, программы исследования спонсорами в силу правовых особенностей, связанных с ответственностью за достоверность данных исследований. 2.7. 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. 2.8. 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.
	3. Описание свойств исследуемого вещества (лекарственного средства) 3.1. Стандарт включает требования к описанию свойств исследуемого вещества (лекарственного средства). Необходимо 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 . 3.2. Если информация о свойствах исследуемого вещества (лекарственного средства) не представлена спонсором испытательной лаборатории, работающей по контракту, этот факт также отражается в заключительном отчете.
	4. Предоставление данных в уполномоченный орган Ответственными за научную достоверность исследования является руководитель исследования, а не спонсор, обязанностью 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 Республики Казахстан

1.	Порядок проведения доклинических (неклинических) исследований лекарственных средств
	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: а) изучение фармакологии лекарственного средства (первичная и вторичная фармакодинамика и фармакология безопасности, фармакология лекарственного взаимодействия); б) изучение фармакокинетики лекарственного средства (абсорбция, распределение, метаболизм, выведение, фармакокинетическое лекарственное взаимодействие, иные исследования фармакокинетики); в) 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 необходимую материально-техническую базу и квалифицированных специалистов в соответствующей области исследования. Необходимый объем и методология проведения доклинических (неклинических) исследований

лекарственных средств определяется свойствами лекарственного средства и способом его производства.

Основные требования к оценке безопасности лекарственных средств

Изучение общетоксического действия.

1. Оценка общетоксического действия является обязательной для:

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

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

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

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

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

2. 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

3. Исследования на грызунах.

Изучение острой токсичности:

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

б) число животных в группе не менее 5 животных;

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

г) дозы: 4-5 доз, достаточных для расчета DL_{50}; если вещество обладает малой токсичностью, то следует ввести максимально возможную дозу при изучении острой токсичности с учетом технических возможностей;

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

е) среднесмертельная доза DL_{50} рассчитывается методом пробит-анализа;

ж) частота введения: однократно;

з) период наблюдения: 14 дней;

и) 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.

4. Изучение подострой (субхронической) токсичности.

а) животные: один вид взрослых животных обоего пола;

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

в) путь введения: рекомендованный для клинического применения;

3.2.1. 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;

3.2.2. 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.

3.3. Изучение хронической токсичности.

3.3.1. Животные: один вид здоровых взрослых животных обоего пола;

3.3.2. Число животных в каждой группе составляет не менее чем по 20 особей обоего пола.

3.3.3. Путь введения: по возможности соответствует рекомендованному для клинического применения.

3.3.4. 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 необходим 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.

3.3.5. Длительность введения: от 6 до 12 месяцев с частотой 7 раз в неделю.

3.3.6. *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 необходимо 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.

4. Исследования на негрызунах (собаки-бигль, обезьяны).

4.1. Острая токсичность

4.1.1. Животные: один вид животных;

4.1.2. Число животных в группе не менее 2-х животных;

4.1.3. Путь введения: рекомендованный для клинического применения;

4.1.4. Дозы: две дозы для ориентировочного определения летальной дозы;

4.1.5. Частота введения: однократно;

4.1.6. Длительность наблюдения: 14 дней;

4.1.7. 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.

4.2. Подострая токсичность

4.2.1. Животные: 1 вид обоего пола;

4.2.2. Число животных: не менее 3-х в группе каждого пола;

4.2.3. Путь введения: соответствующий рекомендованному для клинического применения;

4.2.4. Дозы: три дозы лекарственного средства подергаются изучению на животных обоего пола;

4.2.5. Контрольная группа: обязательно формирование интактной группы; при использовании растворителей, добавок или капсул для введения субстанции, необходима дополнительная контрольная группа с введением вышеназванного компонента;

4.2.6. Срок введения: 28 или 90 дней при ежедневном введении в течение недели;

4.2.7. 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.

4.3. Хроническая токсичность

4.3.1. Животные: один вид обоего пола;

4.3.2. Количество животных: не менее, чем по 4 животных обоего пола;

4.3.3. Путь введения: рекомендованный для клинического применения;

4.3.4. Дозы: три дозы и контроль для животных обоего пола;

4.3.5. Контрольная группа: интактный контроль и контроль с введением соответствующего растворителя, если он используется в эксперименте;

4.3.6. Длительность введения: 6 месяцев или 1 год при введении препарата 7 дней в неделю

;

4.3.7. 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.

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

5.1. Статистически достоверные изменения функциональных показателей, выходящих за пределы сезонных норм;

5.2. Скрытые функциональные нарушения, выявляемые при функциональных нагрузках;

5.3. Дозовая зависимость выявленных функциональных и структурных изменений;

5.4. Стабильность выявленных изменений, сохраняющихся при отмене воздействия изучаемых веществ;

5.5. Корреляция функциональных и структурных нарушений в органах и тканях;

5.6. Малая широта терапевтического эффекта и реальная возможность передозировки препарата.

Изучение иммунотоксичности и аллергенности

1. Обязательному тестированию подлежат:

а) субстанции и все лекарственные формы;

б) 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;

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

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

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

а) для лечения злокачественных новообразований у взрослых;

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

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

г) диагностикумы *in vitro*.

3. 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 DL_{50} (1/10; 1/100; 1 /1000 от DL_{50}) при соответствующем способе введения.

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.

В иммунологическом эксперименте обычно используются линейные животные:

Мыши:

C57Б1/И-2^{B}/ - низкореагирующие на эритроциты барана (ЭБ);

CBA/H-2^{K}/; BALB/c/H-2^{d}/ – высокореагирующие на ЭБ;

CBA; DBA/2J/H-2^{d}/; BALB/c – высокая цитотоксическая активность естественных киллеров (ЕК);

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

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

BALB/c; C57BL; C3H/He/H-2^{K} – 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.

4. 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, необходимо 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:

а) суммарную оценку состояния гуморального иммунитета (реакция гемагглютинации;

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

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

д) 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:

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

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

в) 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;

г) 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);

д) 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.

5. 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 необходимо 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.

4. 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, необходимо 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 необходима.

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

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

Уровень доз. Необходимо 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. Необходимо 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.

2. 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 DL_{50} 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 x^2 статистики соотношения нормальных и аберрантных метафазных клеток в подопытных и контрольных группах.

3. 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 DL_{50} 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 x^2 статистики соотношения живых и мертвых эмбрионов в

подопытных и контрольных группах на каждой стадии сперматогенеза (неделе).

4. 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 DL_{50} или равная 100-кратной терапевтической дозе для человека. Препараты с антибактериальным действием целесообразно использовать в дозах: /DL_{50}, 1/10 DL_{50}, 1/100 DL_{50} и 1/1000 DL_{50}, чтобы уровень гибели индикаторных бактерий не превышал 90%.

Путь введения, соответствует способу, рекомендованному для человека.

Контрольная группа. Необходимо 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.

5. Учет ДНК-повреждающего действия.

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

Дозы. Необходимо 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 37°С 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 «-».

Изучение канцерогенности

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

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

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

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

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

2. Тестированию канцерогенности не подлежат лекарственные средства:

а) для лечения злокачественных новообразований у взрослых;

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

3. 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.

4. 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	DL_{50}, 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	2001f5000	>2000	1001-2500	501-1250	301-700	>5000
VI	Относительно безвредно	>5000	-	>2500	>1250	>700	-

Приложение 6
к Стандарту надлежащей лабораторной практики Республики Казахстан

Руководство по применению Стандарта для организации и проведения многоцентровых исследований

1	1. Общие положения. 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 обязанности 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	2. Связь 2.1. Обязательным условием успешного проведения многоцентрового исследования является осведомленность всех сторон о своих обязанностях. Чтобы распределить эти обязанности 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. 2.2. Механизм связи для информации, связанной с исследованием, предварительно и документально согласовывается между этими сторонами. 2.3. Руководитель исследования получает информацию о ходе исследования на всех площадках.
3	3. Руководство исследованием 3.3. 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 необходимо. 3.4. Если руководитель исследования не выполняет свои обязанности в испытательной площадке по причине ее географической или организационной отдаленности, возникает необходимость назначить ведущего исследователя на испытательной площадке. Исполнение обязанностей 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. 3.5. 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, необходимой для надлежащего проведения исследования.
	4. Обязанности персонала 4.3. Спонсор 4.3.1. 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. 4.3.2. 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.

4.4. Руководство испытательной лаборатории

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 несет общую ответственность 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.

4.5. Руководство испытательной площадки

Руководство испытательной площадки несет ответственность 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 необходимо. 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.

4.6. Руководитель исследования

4.6.1. Руководитель исследования обеспечивает приемлемость выбранных испытательных площадок. Для этого требуются визиты на испытательные площадки и встречи с персоналом испытательных площадок.

4.6.2. 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.

4.6.3. Руководитель исследования несет ответственность 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 несет ответственность за точное информирование всего персонала о требованиях к исследованию и обеспечивает доступность протокола, плана, программы исследования и поправок для всего соответствующего персонала.

4.6.4. Руководитель исследования устанавливает, проводить 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
4 . Руководитель исследования поддерживает прямой контакт с каждым ведущим исследователем , а не через посредника, кроме случаев, когда это невозможно (например, необходимость в языковых переводчиках).

4.6.5. 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.

4.6.6. Руководитель исследования поддерживает контакт с ведущими исследователями относительно результатов инспектирования СОК испытательных площадок, если необходимо.

Все контакты, касающиеся этих результатов, между руководителем исследования и ведущими исследователями или СОК испытательной площадки оформляется документально.

4.6.7. Руководитель исследования обеспечивает подготовку заключительного отчета с учетом материалов, подготовленных ведущими исследователями.

4.6.8. Руководителю исследования следует обеспечить, чтобы заключительный отчет был представлен главному специалисту по ОК для инспекции. Руководитель исследования подписывает заключительный отчет и ставит на нем дату, чтобы подтвердить, что принимает на себя ответственность за точность данных и указать, в каком объеме исследование соответствует Стандарту. Это частично основывывается на письменных гарантиях, представленных ведущим исследователем.

4.6.9. 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.

4.7. Ведущий исследователь

4.7.1. Ведущий исследователь действует от имени руководителя исследования в течение порученной ему фазы и несет ответственность за обеспечение соблюдения Стандарта для этой фазы. Открытые рабочие отношения между ведущим исследователем и руководителем исследования, основанные на принципах сотрудничества, являются крайне важными.

4.7.2. 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.

4.7.3. 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.

4.7.4. Ведущий исследователь 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) несет ответственность.

4.7.5. Ведущий исследователь 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.

4.8. Персонал исследования

4.8.1. 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.

4.8.2. 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.

5. Обеспечение качества

5.3. Необходимо 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.

5	5.4. Обязанности главного специалиста по ОК 5.4.1. Главный специалист по ОК поддерживает контакт с отделом ОК испытательной площадки, чтобы обеспечить инспектирование ОК на протяжении всего исследования. 5.4.2. Особое внимание следует уделять функционированию и ведению документации, относящейся к взаимодействию (контактам) между площадками. Ответственность за ОК на различных площадках устанавливаются до начала экспериментальной работы на этих площадках. 5.4.3. Главный специалист по ОК 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. 5.5. Обязанности СОК испытательной площадки 5.5.1. Обычно руководство каждой испытательной площадки несет ответственность 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. 5.5.2. 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. 5.5.3. 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.
6	6. Основные графики работ 6.3. Многоцентровое исследование, для которого назначен один либо несколько ведущих исследователей, имеет основной график работ всех задействованных испытательных площадок . Обеспечить выполнение этого – обязанность руководства испытательной лаборатории и руководства испытательной площадки. 6.4. В основном графике работ обозначается уникальное идентификационное название исследования, а также, если необходимо, перекрестные ссылки на идентификационные названия испытательных площадок. На основном графике работ отражается руководитель исследования, а на графике работ каждой испытательной площадки – соответствующий ведущий исследователь. 6.5. На основном графике работ, находящемся на всех площадках, указывается даты начала и завершения фаз работ, за которую они отвечают.
	7. Протокол, план, программа исследования 7.3. Для каждого многоцентрового исследования составляется единый протокол, план, программа исследования. В протоколе, плане, программе исследования точно указывается названия и адреса всех задействованных площадок. 7.4. 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. 7.5. Протокол, план, программа исследования обозначает, каким образом собранные на местах данные будут предоставляться руководителю исследования для включения их в завершающий отчет. 7.6. Если это известно, желательно описать в протоколе, плане, программе

7	исследования место, где хранятся данные, исследуемые вещества (лекарственные средства), образцы сравнения (контрольные образцы) и образцы, собранные для хранения на различных площадках. 7.7. Рекомендуется, чтобы проект протокола, плана, программы исследования представили 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. 7.8. 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. Ответственность за точность перевода возлагается руководителем исследования на специалиста по языку и оформляется документально.
8	8. Проведение исследования 7.9. Испытательные лаборатории 7.9.1. 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. 7.9.2. 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.). 7.10. Оборудование 7.10.1. 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. 7.10.2. 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. 7.11. Контроль и учет материалов исследования 7.11.1. Иметь в наличии процедуры, обеспечивающие своевременную доставку на места материалов, относящихся к исследованию. Необходимо 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 обязанности для исполнителей. 7.11.2. 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. 7.11.3. 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. 7.11.4. 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 необходимые условия

	поддерживаются. 7.11.5. Следует уделять внимание хранению, возврату или утилизации избыточных исследуемых или эталонных элементов, используемых на местах.
9	9. Оформление результатов исследования
	9.1. 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 несут ответственность. 9.2. 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. 9.3. Руководитель исследования подписывает и датирует заключительный отчет, чтобы подтвердить свою ответственность за правильность 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. 9.4. 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 несут ответственность. 9.5. Поправки в заключительный отчет вносят только руководитель исследования. Если необходимая 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. 9.6. Если отчет подготавливает ведущий исследователь, то данный отчет соответствует тем же требованиям, что и итоговый отчет.
	Стандартные операционные процедуры 10.1. Стандарт требует, чтобы были установлены и соблюдались соответствующие и технически утвержденные СОП. Ниже приведены примерные процедуры, характерные для многоцентровых исследований: 10.1.1. Выбор и мониторинг испытательных площадок; 10.1.2. Назначение и замена ведущего исследователя; 10.1.3. Передача данных, образцов и проб между площадками; 10.1.4. Проверка правильности или утверждение переводов протокола, плана, программы исследований или СОП на иностранный язык; и 10.1.5. Хранение, возврат или утилизации исследуемых и эталонных веществ, используемых на отдаленных испытательных площадках. 10.2. Стандарт требует, чтобы СОП находились непосредственно в распоряжении персонала исследования при осуществлении деятельности, независимо от того, выполняют ли они работу в данный момент. 10.3. Персонал испытательной площадки соблюдает СОП испытательной площадки. В случае

10	необходимости соблюдения других процедур, то это требование отражается в протоколе, плане, программе исследования. Ведущий исследователь несет ответственность за обеспечение знания персонала испытательной площадки процедур, которые следует соблюдать , и имел доступ к соответствующей документации. 10.4. В случае необходимости соблюдения процедур, представленных руководством испытательной лаборатории, персоналом испытательной площадки, руководство испытательной площадки дает на это письменное согласие. 10.5. 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. 10.6. Если на испытательных площадках требуется выполнять СОП испытательной лаборатории, на другие языки. При необходимости перевода СОПа необходимо чтобы любые переводы тщательно проверяли, и чтобы инструкции и значение различных языковых версий оставались идентичными. Исходный язык (язык оригинала) указывается в переведенных СОП.
11	Хранение регистрационных записей и материалов
	11.1. 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. 11.2. 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. 11.3 Руководство испытательной площадки обеспечивает, чтобы имелись соответствующие документы, демонстрирующие участие испытательной площадки в исследовании.

Приложение 7
к Стандарту надлежащей лабораторной
практики Республики Казахстан

	Руководство по применению принципов Стандарта к компьютеризированным системам
	1. Общие положения 1.1. 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». 1.2. 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.
	2. Принципы Стандарта и компьютеризированные системы
	При применении принципов Стандарта к вышеописанным компьютеризированным системам принимаются во внимание следующие требования.

2.1. Обязанности и ответственность

2.1.1. Руководство испытательной лаборатории несет полную ответственность 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 несет ответственность 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 ответственность за разработку, валидацию, эксплуатацию и обслуживание компьютеризированных систем. Данный персонал имеет соответствующую квалификацию, опыт и достаточную подготовку для выполнения своих обязанностей в соответствии с принципами Стандарта.

2.1.2. Руководители исследования согласно принципам Стандарта несут ответственность 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.

Ответственность руководителя исследования относительно данных, полученных в электронном виде, идентична ответственности при работе с данными, хранящимися на бумажном носителе. Кроме того, в исследованиях следует использовать только системы, прошедшие процедуру валидации.

2.1.3. Персонал

Весь персонал, использующий компьютеризированные системы, несет ответственность за эксплуатацию данных систем в соответствии с принципами Стандарта. Сотрудники, которые разрабатывают, валидируют, эксплуатируют и обслуживают компьютеризированные системы, несут ответственность за выполнение вышеперечисленных мероприятий в соответствии с принципами Стандарта и установленными техническими нормами.

2.1.4. Обязательства и ответственность 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 необходимым 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.

2.2. Обучение

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.

2.3. Помещения и оборудование

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.

2.3.1. Помещения

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 необходимо 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;

2.3.2. Оборудование

a) Аппаратное и программное обеспечение

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.

b) Коммуникации

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.

2.4. Техническое обслуживание и аварийное восстановление

Все компьютеризированные системы следует устанавливать и обслуживать таким образом, чтобы обеспечивать непрерывность работы.

2.4.1. Техническое обслуживание

Обязательно наличие документированных процедур, охватывающих как плановое профилактическое обслуживание, так и устранение неисправностей. В этих процедурах четко определяется роль и ответственность 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.

2.4.2. Аварийное восстановление

Имеется место процедуры, описывающие меры, которые необходимо 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.

2.5. Данные

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 необходимы 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. Необходимо, 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 необходимо 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 необходима 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 необходимо 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 необходимо 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.

2.6. Компьютерная безопасность

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.

2.6.1. Физическая безопасность

Чтобы ограничить доступ к компьютерному и коммуникационному оборудованию, периферийным компонентам и электронным носителям информации только уполномоченным персоналом, необходимо 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.

2.6.2. Логическая безопасность

Чтобы предотвратить несанкционированный доступ к компьютеризированной системе, приложениям и данным, необходимо 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.

2.6.3. Целостность данных

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.

2.6.4. Резервное копирование

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.

2.7. Валидация компьютеризированных систем

Компьютеризированные системы пригодны для предусмотренного назначения. Рассматриваются следующие аспекты:

2.7.1. Приемочные испытания

Компьютеризированные системы спроектированы так, чтобы удовлетворять принципам Стандарта. Они устанавливаются согласно предварительно разработанному плану. При этом необходимо 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;

2.7.2. Ретроспективная оценка

Имеются системы, для которых необходимость соблюдения принципов Стандарта не была

предусмотрена или указана. В таких случаях необходимо 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 необходимо указывать, что доказательства валидации доступны, а также, какие шаги следует предпринимать в будущем для обеспечения валидации компьютеризированной систем;

2.7.3. Контроль изменений

Контроль изменений означает официальное утверждение и документирование любого изменения компьютеризированной системы в течение срока ее эксплуатации. Контроль изменений необходим 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, необходимого для поддержания системы в валидированном состоянии. В рамках процедур контроля изменений определяются лица, ответственные 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;

2.7.4. 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.

2.8. Документирование

Перечисленные ниже пункты представляют собой руководство по подбору минимальной документации для разработки, валидации, эксплуатации и техническому обслуживанию компьютеризированных систем.

2.8.1. 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.

2.8.2. Описание приложения (прикладного программного обеспечения)

Каждое приложение сопровождается документацией, в которой полностью описывается:

а) наименование приложения или идентификационного кода и подробное и четкое описание целей приложения;

б) аппаратное обеспечение (с номерами моделей), на которое установлено приложение;

в) программное обеспечение операционной и другой системы (например, инструментов), используемое в сочетании с приложением;

г) используемый программируемый язык приложения и (или) инструментов базы данных;

д) основные функции, выполняемые приложением;

е) обзор типов и потоколов данных, дизайна баз данных, связанных с приложением;

ж) структуры файлов, сообщения об ошибках и авариях, а также алгоритмы, связанные с приложением;

з) компоненты прикладного программного обеспечения с указанием номеров версий;

и) конфигурация и коммуникационные связи между модулями приложения, а также

оборудованием и другими системами.

2.8.3. Стандартные операционные процедуры

Большая часть документации, охватывающей использование компьютеризированных систем, представляется в форме СОП. Данные СОП охватывают следующие процедуры, но не ограничиваются ими:

а) процедуры по работе с компьютеризированными системами (аппаратные средства, программное обеспечение) и обязанности, ответственность вовлеченного персонала;

б) процедуры по обеспечению мер безопасности, используемых для обнаружения и предотвращения несанкционированного доступа к программе и внесения в нее изменений;

в) процедуры по внесению изменений в программу, их авторизации и записи изменений;

г) процедуры по внесению изменений в оборудование (аппаратные средства, программное обеспечение) и их авторизации, в том числе, в случае необходимости, проведение испытаний перед использованием оборудования;

д) процедуры по проведению периодического испытания надлежащего функционирования всей системы или ее составных частей и записи данных испытаний;

е) процедуры обслуживания компьютеризированных систем и любого сопутствующего оборудования;

ж) процедуры разработки программного обеспечения и приемочных испытаний, а также записи всех приемочных испытаний;

з) процедуры по резервному копированию всех хранимых данных, а также планы действия в случае поломки;

и) процедуры архивирования и извлечения всех документов, программного обеспечения и компьютерных данных;

к) процедуры мониторинга и аудита компьютеризированных систем.

2.9. Архивы

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 необходим 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, ответственный за управление архивами, был идентифицирован, и чтобы доступ к архиву был возможен только уполномоченному персоналу. Также необходимо будет внедрить процедуры, гарантирующие, что целостность хранящихся в электронном виде в течение длительного времени данных не будет нарушена.

Необходимо 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 Республики Казахстан

	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: 1.1. название, правовой статус и организационная структура уполномоченного органа; 1.2. процедуры, проводимые в ходе инспекций лабораторий и аудитов исследований, периодичность инспекций и (или) критерии графиков инспекций; 1.3. количество и квалификации инспекторов; 1.4. действия, предпринимаемые уполномоченным органом в случае обнаружения несоответствия, включая возможность сообщать другим странам, при необходимости, о результатах инспекций лабораторий и аудитов исследований; 1.5. договоренности о защите конфиденциальности информации; 1.6. процедуры начала, проведения и подготовки отчета об инспекциях лабораторий и аудитах исследований по запросу других стран; 1.7. процедуры получения информации о лабораториях, которые прошли инспекцию со стороны уполномоченного органа другой страны, включая статус соответствия таких лабораторий; 1.8. 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 Республики Казахстан

	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:

4.1. физико-химическое исследование

4.2. исследования токсичности

4.3. исследования мутагенности

4.4. аналитические и клинические химические исследования

4.5. 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:

5.1. соответствует

5.2. не соответствует

5.3. 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 Министра здравоохранения
и социальной защиты Республики Казахстан
от 27 мая 2015 года № 392

Стандарт
надлежащей клинической практики (GCP)

1	**1. Общие положения**
	1. Настоящий Стандарт надлежащей клинической практики (далее – Стандарт) разработан в соответствии с подпунктом 115 пункта 1 статьи 7 Кодекса Республики Казахстан от 18 сентября 2009 года «О здоровье народа и системе здравоохранения» и определяет требования надлежащей клинической практики. 2. 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.

2	**2. Термины и определения**

В настоящем Стандарте применяются следующие термины:

1.1. 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;

1.2. благополучие субъектов исследования (пациентов) - физическое и психическое здоровье субъектов, участвующих в клиническом исследовании;

1.3. брошюра исследователя (далее – БИ) - сводное изложение результатов клинического и доклинического изучения исследуемого препарата, значимых для его исследования на человеке;

1.4. договор - датированное и подписанное соглашение между двумя или более сторонами, которое устанавливает договоренности, касающиеся распределения объема работ и обязанностей при проведении клинического исследования, а также финансовых вопросов, основой договора служит протокол исследования;

1.5. доклинические исследования - биомедицинские исследования, проводимые без участия человека в качестве субъекта;

1.6. документальный след - документация, позволяющая восстановить ход событий;

1.7. 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;

1.8. 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;

1.9. законный представитель - физическое или юридическое лицо, или иной субъект права , имеющий право давать согласие на участие в клиническом исследовании от имени потенциального субъекта исследования;

1.10. 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;

1.11. 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;

1.12. инспекция (проверка) - действие уполномоченного органа в области здравоохранения, заключающееся в официальной проверке с привлечением экспертной организации в сфере обращения лекарственных средств, изделий медицинского назначения и медицинской техники 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;

1.13. 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;

1.14. исследователь - физическое лицо, несущее ответственность за проведение клинического исследования в исследовательском центре. В случае проведения исследования на клинической базе группой лиц исследователем (главным исследователем) является руководитель группы;

1.15. исследователь-координатор - исследователь, отвечающий за координацию деятельности исследователей всех исследовательских центров, участвующих в многоцентровом

клиническом исследовании;

1.16. исследователь или медицинская организация - термин, обозначающий исследователя или организацию;

1.17. клиническая база - фактическое место проведения клинического исследования;

1.18. 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;

1.19. 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;

1.20. 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;

1.21. контрактная исследовательская организация - физическое лицо (организация), выполняющее в рамках договора со спонсором одну или более из его обязанностей и функций, связанных с проведением клинического исследования;

1.22. 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;

1.23. координационная группа - группа, организуемая спонсором, для координации проведения многоцентрового клинического исследования;

1.24. конфиденциальность - сохранение втайне от неуполномоченных лиц информации, принадлежащей спонсору, или информации, позволяющей идентифицировать субъекта исследования;

1.25. медицинская организация - медицинская организация вне зависимости от ее организационно-правовой формы, на базе которой разрешено проводить клиническое исследование;

1.26. многоцентровое клиническое исследование - клиническое исследование, проводимое по единому протоколу более чем в одном исследовательском центре и более чем одним исследователем;

1.27. 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;

1.28. 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;

1.29. 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);

1.30. 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.

1.31. 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;

1.32. незаинтересованный свидетель - физическое лицо, не причастное к проведению клинического исследования, - оказывающее содействие субъекту исследования, в том числе в зачитывании предоставляемых ему письменных материалов;

1.33. 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;

1.34. нормативные требования – нормы действующего законодательства, регулирующие проведения клинических исследований исследуемых препаратов;

1.35. обеспечение качества - совокупность систематических и планомерных действий, которые обеспечивают соответствие проведения исследования, сбора, регистрации и представление данных надлежащей клинической практике;

1.36. оригинальные медицинские записи - исходные документы, данные и записи, используемые в клиническом исследовании;

1.37. основные документы - документы, которые в совокупности или по отдельности позволяют оценить ход клинического исследования и качество полученных данных;

1.38. отчет монитора - письменный отчет монитора спонсору после каждого визита клинической базы и (или) контакта с исследователями в соответствии со стандартными операционными процедурами спонсора;

1.39. отчет об аудите - письменное заключение аудитора спонсора о результатах аудита;

1.40. 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;

1.41. первичная документация - исходные документы, данные и записи, используемые в клиническом исследовании;

1.42. 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;

1.43. поправка к протоколу - оформленные в письменном виде изменения, разъяснения протокола или сообщение о вносимых изменениях;

1.44. препарат сравнения - зарегистрированный лекарственный препарат либо плацебо, используемый как контроль в клиническом исследовании;

1.45. промежуточный отчет о клиническом исследовании (испытании) - отчет о промежуточных результатах и их оценке, основанный на проведенном в ходе клинического исследования анализе данных;

1.46. протокол клинического исследования (далее – протокол) - документ, описывающий цели, дизайн, методологию, статистические аспекты и организацию исследования;

1.47. прямой доступ - разрешение на изучение, анализ, проверку и копирование любых записей и отчетов, необходимых для оценки клинического исследования;

1.48. рандомизация - процесс распределения субъектов исследования по группам лечения или контроля случайным образом, позволяющий свести к минимуму субъективность;

1.49. сертификат аудита - документ, составленный аудитором в подтверждение факта проведения аудита;

1.50. 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; 1.51. слепой метод и (или) маскировка - метод, при применении которого одной или нескольким участвующим в клиническом исследовании сторонам неизвестно, какое лечение назначено субъекту исследования; 1.52. соблюдение требований применительно к клиническим исследованиям - следование требованиям настоящего Стандарта, протоколу клинического исследования; 1.53. соисследователь - любой член исследовательского коллектива, назначенный исследователем и осуществляющий под его контролем значимые процедуры клинического исследования на клинической базе; 1.54. спонсор - физическое или юридическое лицо, являющееся инициатором клинического исследования и несущее ответственность за его организацию и (или) финансирование; 1.55. 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; 1.56. стандартные операционные процедуры (далее – СОП) - подробные письменные инструкции, предназначенные для достижения единообразия при осуществлении определенной деятельности; 1.57. субъект (субъект исследования) - физическое лицо, участвующее в клиническом исследовании в составе группы, получающей исследуемый препарат, либо в составе контрольной группы; 1.58. уполномоченный орган - государственный орган в сфере обращения лекарственных средств, изделий медицинского назначения и медицинской техники, выдающий разрешение на проведение клинического исследования на основании заключения государственной экспертной организации в сфере обращения лекарственных средств, изделий медицинского назначения и медицинской техники (далее – экспертная организация) и проводящий инспекции; 1.59. 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.
3	**Принципы надлежащей клинической практики**
	2.1. Клинические исследования проводятся в соответствии с этическими принципами, заложенными Хельсинкской декларацией Всемирной медицинской ассоциации 1964 года и отраженными в настоящем Стандарте и нормативных требованиях. 2.2. 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. 2.3. Права, безопасность и благополучие субъектов исследования имеют первостепенное значение и превалируют над интересами науки и общества. 2.4. Информация (доклиническая и клиническая) об исследуемом препарате предоставляется в достаточном объеме для обоснования предполагаемого клинического исследования. 2.5. Клинические исследования отвечают научным требованиям и четко и подробно описываются в протоколе. 2.6. Клиническое исследование проводится в соответствии с протоколом, одобренным комиссией по вопросам этики. 2.7. Ответственность за оказываемую субъекту медицинскую помощь и принятие решений медицинского характера несет врач. 2.8. Все привлекаемые к проведению исследования лица имеют соответствующие образование, подготовку и опыт для выполнения возложенных на них задач. 2.9. Добровольное информированное согласие получают у каждого субъекта до его

включения в исследование.

2.10. Полученную в клиническом исследовании информацию регистрируют, передают и хранят с обеспечением точности и правильности ее представления, интерпретации и верификации.

2.11. Конфиденциальность записей, позволяющих идентифицировать субъектов исследования , обеспечивается с соблюдением права на частную жизнь и защиту конфиденциальности.

2.12. 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.

2.13. Для обеспечения качества каждого аспекта исследования внедряются соответствующие системы и операционные процедуры.

4	**Комиссия по вопросам этики**

3.1. Обязанности

3.1.1. Комиссия по вопросам этики защищает права, безопасность и благополучие всех субъектов исследования. Исследованиям с участием уязвимых субъектов уделяется особое внимание.

3.1.2. Комиссия по вопросам этики получает на рассмотрение следующие документы:

протокол исследования (поправки) к протоколу;

письменную форму информированного согласия и ее последующие редакции, предлагаемые исследователем для использования в исследовании;

описание действий, направленных на привлечение субъектов к участию в исследовании, в том числе через рекламные объявления;

письменные материалы, которые будут предоставлены субъектам;

брошюру исследователя;

известную информацию, касающуюся безопасности;

информацию о выплатах и компенсациях субъектам исследования;

текущую редакцию резюме исследователя и (или) другие материалы, подтверждающие его квалификацию;

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:

одобрения или выдачи заключения на проведение исследования;

требования о внесении изменений, в представленную документацию, до получения одобрения или выдачи заключения на проведение исследования;

отказа в одобрении или выдаче заключения на проведение исследования;

отмены (приостановки) сделанного ранее одобрения или выданного заключения на проведение исследования.

3.1.3. 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.

3.1.4. 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.

3.1.5. 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.

3.1.6. 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.

3.1.7. 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.

3.1.8. 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.

3.1.9. 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.

3.2. Состав, функции и порядок работы

3.2.1. 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. Рекомендуется включение в состав Комиссии по вопросам этики:

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.

3.2.2. Комиссия по вопросам этики осуществляет деятельность в соответствии с операционными процедурами, документирует свою работу и ведет протоколы заседаний.

3.2.3. Комиссия по вопросам этики принимает решения на официальных заседаниях при наличии кворума, определенного рабочими процедурами.

3.2.4. 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.

3.2.5. Исследователь предоставляет информацию по любым аспектам исследования, но не участвует в прениях или в голосовании/выработке мнения Комиссии по вопросам этики.

3.2.6. Комиссия по вопросам этики имеет право привлекать независимых экспертов по специальным вопросам.

3.3. Процедуры

Комиссия по вопросам этики разрабатывает, документально оформляет и соблюдает стандартные рабочие процедуры, регламентирующие:

3.3.1. состав (фамилии и квалификацию членов) и учредивший его орган;

3.3.2.порядок назначения заседаний, оповещения его членов о предстоящих заседаниях, а также организация заседаний;

3.3.3. порядок первичного и последующего рассмотрения документации по исследованию;

3.3.4. периодичность последующего рассмотрения документации по исследованию;

3.3.5. 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;

3.3.6. недопустимость включения субъектов в исследование до того, как Комиссия по вопросам этики выдаст письменное одобрение (заключение) на проведение исследования;

	3.3.7. 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. 3.3.8. Обязанность исследователя незамедлительно сообщать 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. 3.3.9. Обязанность Комиссии по вопросам этики незамедлительно в письменном виде сообщать исследователю (медицинской организации): 1) о своих решениях (заключениях), касающихся исследования; 2) о причинах принятия решений (заключений); 3) о порядке (процедурах) обжалования решений (заключений). 3.4. Комиссия по вопросам этики хранит относящуюся к исследованию документацию не менее 3 лет после завершения исследования и предоставляет ее по требованию уполномоченного органа.
4	**3. Исследователь**
	4.1. Квалификация и обязательства исследователя 4.1.1. исследователь имеет соответствующую квалификацию, образование, профессиональную подготовку и опыт, позволяющие ему принять на себя ответственность 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. 4.1.2. Исследователь внимательно знакомится с протоколом, текущей редакцией брошюры исследователя, инструкцией по применению препарата и другой информацией, предоставленной спонсором. 4.1.3. Исследователь знает и соблюдает настоящий Стандарт. 4.1.4. Исследователь (медицинская организация) содействует проведению мониторинга и аудита спонсором, а также инспекциям уполномоченного органа. 4.1.5.Исследователь ведет список обладающих квалификацией лиц, которые по его поручению осуществляют определенную деятельность в рамках исследования. 4.2. Соответствующие ресурсы исследовательского центра 4.2.1. Исследователь демонстрирует возможность набора в установленные сроки требуемого количества подходящих субъектов исследования, соответствующих критериям отбора. 4.2.2. Исследователь имеет достаточное количество времени, чтобы надлежащим образом провести и завершить исследование в течение оговоренного периода. 4.2.3. Исследователь располагает достаточным количеством квалифицированных сотрудников и материальных ресурсов (помещения, оборудование) в период исследования для того, чтобы провести это исследование надлежащим и безопасным образом. 4.2.4. 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. 4.3. Оказание медицинской помощи субъектам исследования 4.3.1. Квалифицированный врач, являющийся исследователем или соисследователем, несет ответственность за все принимаемые в рамках исследования решения медицинского характера. 4.3.2. Во время 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.

4.3.3. Исследователь сообщает лечащему врачу, об участии субъекта в исследовании при условии, что субъект не возражает против информирования лечащего врача.

4.3.4. Хотя субъект не сообщает о причинах, побудивших его досрочно прекратить участие в исследовании, исследователь пытается установить эти причины, проявляя при этом уважение к правам субъекта.

4.4. Контакты с Комиссией по вопросам этики

4.4.1. 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.

4.4.2. 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.

4.4.3. В течение исследования исследователь (медицинская организация) предоставляет Комиссии по вопросам этики все подлежащие рассмотрению документы.

4.5. Соблюдение протокола исследования

4.5.1. 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.

4.5.2. 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.

4.5.3. Исследователь или назначенное им лицо объясняет и документально оформляет любые отклонения от утвержденного протокола;

4.5.4. 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.

4.6. Исследуемые препараты

4.6.1. Исследователь или медицинская организация обеспечивает учет исследуемых препаратов на клинической базе.

4.6.2. Исследователь или медицинская организация передает некоторые или все обязанности исследователя и медицинской организации по учету исследуемых препаратов на клинической базе аптечному работнику (провизору) или иному лицу, подконтрольному исследователю или медицинской организации.

4.6.3. 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.

4.6.4. Исследуемые препараты следует хранить в соответствии с инструкциями спонсора.

4.6.5. Исследователь обеспечивает использование исследуемых препаратов в соответствии с утвержденным протоколом.

4.6.6. 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.

4.7. Рандомизация и раскрытие кода

Исследователь соблюдает предусмотренную в исследовании методику рандомизациии 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.

4.8. Информированное согласие субъектов исследования

4.8.1. 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.

4.8.2. 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.

4.8.3. 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.

4.8.4. 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 ответственности за халатность.

4.8.5. 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.

4.8.6. 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.

4.8.7. 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.

4.8.8. До начала участия в исследовании субъект или его законный представитель, а

также лицо, проводившее разъяснительную беседу, подписывают и собственноручно датируют письменную форму информированного согласия.

4.8.9. 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.

4.8.10. Как 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.

4.8.11. 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.

4.8.12. 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.

4.8.13. 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.

4.8.14. В исследования, не связанные с лечением, субъекты включаются с согласия их законных представителей при соблюдении следующих условий:

цели исследования не достигаются посредством исследования с участием субъектов, которые могут дать свое согласие лично;

ожидаемый риск для субъектов незначителен;

отрицательное воздействие на здоровье субъекта сведено к минимуму и незначительно;

исследование не запрещено законодательством;

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;

4.8.15. 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 4.8.10 на продолжение участия субъекта в исследовании.

4.9. Документация и отчетность

4.9.1. Исследователь обеспечивает правильность, полноту, разборчивость и своевременность предоставления спонсору данных, содержащихся в ИРК и во всех требуемых отчетах.

4.9.2. Данные в ИРК соответствуют первичной документации, из которой они перенесены, имеющиеся расхождения объясняются.

4.9.3. 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.

4.9.4. Исследователь или медицинская организация ведет документацию по исследованию согласно разделу 8 настоящего Стандарта. Исследователь или медицинская организация принимает необходимые меры, предотвращающие случайное или преждевременное уничтожение данных документов.

4.9.5. 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. Ответственностью спонсора является информирование исследователя или медицинской организации об истечении срока хранения документации.

4.9.6. Финансовые аспекты исследования отражаются в договоре между спонсором и исследователем или организацией.

4.9.7. По запросу монитора, аудитора, Комиссии по вопросам этики или уполномоченного органа исследователь или медицинская организация обеспечивает прямой доступ ко всем записям, относящимся к исследованию.

4.10. Отчеты о ходе исследования

4.10.1. Исследователь предоставляет краткие письменные отчеты о ходе исследования ежегодно или чаще по запросу Комиссии по вопросам этики.

4.10.2. Исследователь незамедлительно предоставляет 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 .

4.11. Представление информации по безопасности

4.11.1. 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.

4.11.2. 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.

4.11.3. 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.

4.12. Преждевременное прекращение или приостановка исследования

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.

4.12.1. 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.

4.12.2. 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. 4.12.3. 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. 4.13. Итоговый отчет исследователя 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.
5	**4. Спонсор**
	5.1. Обеспечение качества и контроль качества 5.1.1. Спонсор внедряет и поддерживает системы обеспечения и контроля качества с письменными стандартными операционными процедурами (далее – СОП), которые обеспечивают проведение исследования, сбор, регистрацию и представление данных в соответствии с протоколом, настоящим Стандартом. 5.1.2. 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. 5.1.3. Контроль качества осуществляется на всех этапах работы с данными, чтобы обеспечить их достоверность и правильность обработки. 5.1.4. 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. 5.2. Контрактная исследовательская организация 5.2.1. При полной или частичной передаче спонсором обязанностей и функций, связанных с проведением исследования, контрактной исследовательской организации, спонсор обеспечивает выполнение контрактно-исследовательской организацией мер по обеспечению и контролю качества клинического исследования. 5.2.2. Передача контрактной исследовательской организации связанных с исследованием обязанностей и функций документально оформляется. 5.2.3. Все связанные с исследованием обязанности и функции, не переданные контрактной исследовательской организации, остаются в компетенции спонсора. 5.2.4. 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. 5.3. Медицинская экспертиза 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. 5.4. Дизайн исследования 5.4.1. 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. 5.5. Менеджмент исследования, работа с данными и ведение документации 5.5.1. Спонсор привлекает обладающих соответствующей квалификацией лиц для общего руководства исследованием, работы с данными, верификации данных, проведения статистического анализа и подготовки отчетов об исследовании. 5.5.2. 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.

5.5.3. 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 – их валидацию;

2) имеет СОП по использованию этих систем;

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.

5.5.4. Если в процессе обработки данные трансформируются, всегда обеспечивается возможность сравнения исходных данных с обработанными.

5.5.5. Спонсор использует уникальный идентификационный код субъекта, позволяющий идентифицировать все данные по каждому субъекту.

5.5.6. Спонсор или другие владельцы данных обеспечивают хранение всех относящихся к спонсору основных документов по исследованию.

5.5.7. 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.

5.5.8. 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.

5.5.9. Если спонсор прекращает клиническую разработку исследуемого препарата, он сообщает об этом участвующим в исследовании исследователям (медицинским организациям) и экспертной организации.

5.5.10. Любая передача прав собственности на данные доводится до сведения экспертной организации.

5.5.11. 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.

5.5.12. Спонсор в письменной форме информирует исследователей (медицинские организации) о необходимости хранения связанных с исследованием записей, а также письменно извещает их о прекращении их хранения.

5.6. Выбор исследователя

5.6.1. 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.

5.6.2. 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.

5.6.3. 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.

5.7. Распределение функций и обязанностей

До начала исследования спонсору следует определить, установить и распределить все связанные с исследованием обязанности и функции.

5.8. Компенсации субъектам и исследователям

5.8.1. 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.

5.8.2. В случае причинения вреда здоровью субъектов исследования в результате их участия в исследовании, спонсор возмещает расходы на их лечение.

5.8.3. Если субъекты исследования получают компенсацию, обеспечивается соответствие порядка и способа компенсации.

5.9. Финансирование

Финансовые аспекты исследования документально оформляются в виде договора между спонсором и исследователем (медицинской организацией).

5.10. 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.

5.11. Подтверждение рассмотрения Комиссией по вопросам этики

5.11.1. 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.

5.11.2. 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.

5.11.3. 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.

5.12. Информация об исследуемых препаратах.

5.12.1. При планировании исследований спонсору следует располагать 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.

5.12.2. Спонсор обеспечивает обновление БИ по мере получения новой существенной информации.

5.13. Производство, упаковка, маркировка и кодирование исследуемых препаратов

5.13.1. 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.

5.13.2. 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, ответственных за хранение.

5.13.3. Исследуемые препараты упаковываются таким образом, чтобы предотвратить их загрязнение и обеспечить их сохранность (пригодность) при транспортировке и хранении.

5.13.4. 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.

5.13.5. 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.

5.14. Поставка исследуемых препаратов и правила обращения с ними

5.14.1. Спонсор обеспечивает поставку исследователю (медицинской организации) исследуемого препарата.

5.14.2. Спонсор не поставляет исследуемый препарат исследователю (медицинской организации) до тех пор, пока не получит заключение Комиссии по вопросам этики и разрешение уполномоченного органа.

5.14.3. 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) .

5.14.4. 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.

5.14.5. Спонсор:

1) принимает меры по обеспечению стабильности исследуемых препаратов на протяжении

всего периода использования;

2) 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.

5.15. Доступ к документации по исследованию

5.15.1. 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.

5.15.2. 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.

5.16. Информация по безопасности

5.16.1. Спонсор обеспечивает постоянную оценку безопасности исследуемых препаратов.

5.16.2. 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.

5.17. Сообщения о нежелательных реакциях

5.17.1. 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.

5.17.2. Срочные сообщения осуществляются в соответствии с нормативными требованиями и приложением 1 к настоящему Стандарту «Порядок представления информации по безопасности в ходе клинического исследования».

5.17.3. 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».

5.18. Мониторинг

5.18.1. Цель

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.

5.18.2. 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.

5.18.3. Объем и содержание мониторинга

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, во время 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.

5.18.4. Обязанности монитора

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.

5.18.5. Процедуры мониторинга

Монитор соблюдает письменные стандартные операционные процедуры спонсора, а также процедуры, специально определенные спонсором для мониторинга конкретного исследования.

5.18.6. 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.

5.19. Аудит

5.19.1. Цель

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.

5.19.2. 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.

5.19.3. 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.

5.20. Несоблюдение применимых требований

5.20.1. Несоблюдение протокола, стандартных операционных процедур, настоящего Стандарта исследователем или медицинской организацией или сотрудником спонсора ведет к безотлагательным действиям спонсора, направленным на обеспечение их соблюдения.

5.20.2. 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.

5.21. Досрочное прекращение или приостановка исследования

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.

5.22. Отчет о клиническом исследовании

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».

5.23. Многоцентровые исследования

При многоцентровых исследованиях спонсор обеспечивает следующее.

5.23.1. Исследователи проводят исследование в строгом соответствии с протоколом, согласованным со спонсором и, с уполномоченным органом и разрешенным (одобренным) Комиссией по вопросам этики.

5.23.2. 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.

5.23.3. Обязанности исследователей-координаторов и других исследователей, а также медицинских организаций документально закреплены до начала исследования.

5.23.4. Всем исследователям предоставляются инструкции по соблюдению протокола, единых стандартов оценки клинических и лабораторных данных, а также по заполнению ИРК.

5.23.5. Обеспечивается связь между исследователями.

6 **5. Протокол клинического исследования и поправки к протоколу**

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).

6.1. Общая информация

6.1.1. Название протокола, идентификационный номер протокола и дата издания. Любая поправка имеет номер поправки и дату.

6.1.2. Наименование или Фамилия, имя, отчество и адрес спонсора и монитора.

6.1.3. Фамилия, имя, отчество, должность лиц, уполномоченных от имени спонсора подписывать протокол и поправки к протоколу.

6.1.4. Фамилия, имя, отчество, должность, адрес и номер телефона, уполномоченного

спонсором медицинского эксперта по данному исследованию.

6.1.5. Фамилия, имя, отчество, должность исследователей, отвечающих за проведение исследования, а также адреса и номера телефонов клинических баз.

6.1.6. 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.

6.1.7. Наименования и адреса клинических лабораторий и других медицинских и (или) технических служб и (или) организаций, вовлеченных в исследование.

6.2. Обоснование исследования

6.2.1. Название и описание исследуемых препаратов.

6.2.2. Сводное изложение потенциально имеющих клиническую значимость результатов доклинических исследований, а также результатов клинических исследований, значимых для данного исследования.

6.2.3. Краткое описание известных и потенциальных рисков и пользы для субъектов исследования, если таковые имеются.

6.2.4. Описание и обоснование способа введения, дозировки, режима дозирования и курса лечения.

6.2.5. Заявление о том, что данное клиническое исследование будет проводиться в соответствии с протоколом, настоящим Стандартом и нормативными требованиями.

6.2.6. Описание исследуемой популяции.

6.2.7. Ссылки на литературные источники и данные, существенные для исследования и представляющие собой обоснование данного исследования.

6.3. Цели и задачи исследования

Детальное описание целей и задач исследования.

6.4. Дизайн исследования

Научная обоснованность исследования и достоверность полученных в исследовании данных существенно зависят от дизайна исследования. Описание дизайна исследования включает в себя:

6.4.1. Указание основных и дополнительных (при наличии) исследуемых параметров, которые оцениваются в ходе исследования.

6.4.2. Описание типа (дизайна) проводимого исследования (двойное слепое, плацебо-контролируемое, параллельное) и схематическое изображение дизайна исследования, процедур и этапов исследования.

6.4.3. Описание мер, направленных на минимизацию (исключение) субъективности, в том числе:

1) рандомизации;

2) слепого метода (маскировки).

6.4.4. Описание используемого в исследовании лечения, дозировки и схемы применения исследуемых препаратов. Также включает в себя описание лекарственной формы, упаковки и маркировки исследуемых препаратов.

6.4.5. Ожидаемая продолжительность участия субъектов в исследовании, описание последовательности и продолжительности всех периодов исследования, включая период последующего наблюдения, если таковой предусмотрен.

6.4.6. Описание «правил остановки» или «критериев исключения» для отдельных субъектов , частей исследования или исследования в целом.

6.4.7. Процедуры учета исследуемых препаратов, включая, при наличии, плацебо и препараты сравнения.

6.4.8. Хранение рандомизационных кодов лечения и процедуры их раскрытия.

6.4.9. Перечень данных, регистрируемых непосредственно в ИРК и рассматриваемых в качестве первичных данных.

6.5. Отбор и исключение субъектов.

6.5.1. Критерии включения субъектов.

6.5.2. Критерии исключения субъектов.

6.5.3. 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). 6.6. Лечение субъектов 6.6.1. 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). 6.6.2. Лекарственные препараты (виды терапии), применение которых разрешено (включая неотложную терапию) или не разрешено до и (или) во время исследования. 6.6.3. Методы контроля за соблюдением процедур субъектами. 6.7. Оценка эффективности 6.7.1. Перечень параметров эффективности. 6.7.2. Методы и сроки оценки, регистрации и анализа параметров эффективности. 6.8. Оценка безопасности 6.8.1. Перечень параметров безопасности. 6.8.2. Методы и сроки оценки, регистрации и анализа параметров безопасности. 6.8.3. Процедуры заключительных отчетов, регистрации и сообщений о нежелательных явлениях и интеркуррентных заболеваниях. 6.8.4. Метод и продолжительность наблюдения за субъектами после возникновения нежелательных явлений. 6.9. Статистические аспекты клинического исследования 6.9.1. Описания статистических методов, которые предполагается использовать, включая сроки каждого планируемого промежуточного анализа. 6.9.2. 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. 6.9.3. Применяемый уровень значимости. 6.9.4. Критерии прекращения исследования. 6.9.5. Процедуры учета отсутствующих, не подлежащих анализу и фальсифицированных данных. 6.9.6. 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). 6.9.7. Принцип отбора субъектов для анализа. 6.10. 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. 6.11. Контроль качества и обеспечение качества. 6.12. Этические аспекты Описание этических аспектов исследования. 6.13. Работа с данными и ведение записей. 6.14. Финансирование и страхование Финансирование и страхование, если они не описаны в отдельном договоре. 6.15. Публикации результатов клинического исследования Политика в отношении публикаций, если она не описана в отдельном договоре. 6.16. Приложения.
7	**6. Брошюра исследователя**

7.1. Введение

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.

7.2. Общие положения

БИ включает в себя:

7.2.1. 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.

7.2.2. 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.

7.3. Содержание БИ

БИ имеет следующие разделы, основные из которых следует сопровождать списком ссылок на литературные источники:

7.3.1. Оглавление.

7.3.2. 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.

7.3.3. 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.

7.3.4. 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.

7.3.5. Доклинические исследования

Введение

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 (необходимо 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.

1) Доклиническая фармакология

Раздел 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.

2) Фармакокинетика и метаболизм препарата у животных

Раздел 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.

3) Токсикология

Раздел включает в себя краткое описание токсических эффектов исследуемого препарата, выявленных в исследованиях на животных разных видов. 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).

7.3.6. Опыт применения у человека

Введение

1) Фармакокинетика и метаболизм у человека

Раздел 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.

2) 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.

3) 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;

7.3.7. Обсуждение данных и инструкции для исследователя

В разделе 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.

8 **7. Перечень основных документов клинического исследования**

8.1. Введение

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 обычно 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 раздела 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.

8.2. Перед началом клинической фазы исследования.

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
8.2.1. Брошюра исследователя	Документально закрепить факт передачи исследователю (медицинской организации) необходимой и актуальной научной информации об исследуемом препарате	X	X
8.2.2. 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
8.2.3. Информация, предоставляемая субъекту исследования - Форма информированного согласия (включая все необходимые разъяснительные материалы) - Любая другая письменная информация - Рекламные объявления для привлечения субъектов в исследование (если используются)	Документально оформить факт получения информированного согласия Документально подтвердить, что субъектам предоставлена соответствующая (с точки зрения содержания и доступности для понимания) письменная 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 X
8.2.4. Финансовые аспекты исследования	Документально закрепить финансовое соглашение по исследованию между спонсором и исследователем (медицинской организацией)	X	X
8.2.5. Страховое обязательство (если требуется)	Документально подтвердить, что в случае причинения ущерба, связанного с исследованием, субъектам будет доступна компенсация	X	X
8.2.6. 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
8.2.7. 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
8.2.8. Состав Комиссии по вопросам этики	Документально закрепить соответствие состава Комиссии по вопросам этики требованиям настоящего Стандарта	X	X (где требуется)
8.2.9. 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)
8.2.10. 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
8.2.11. Нормальный диапазон значений для			

предусмотренных протоколом медицинских, лабораторных, технических процедур и (или) тестов	Документально закрепить нормальный диапазон значений для лабораторных тестов	X	X
8.2.12. 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
8.2.13. Образцы этикеток на упаковках исследуемых препаратов	Документально подтвердить соблюдение соответствующих требований к маркировке исследуемого препарата и пригодность инструкций субъектов		X
8.2.14. 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
8.2.15. 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
8.2.16. Сертификаты анализов поставляемых исследуемых препаратов	Документально подтвердить подлинность, чистоту и количественное содержание активного вещества (дозировку) исследуемых препаратов		X
8.2.17. 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)
8.2.18. Рандомизационный список	Документально закрепить метод рандомизации субъектов исследования		X (третья сторона, если требуется)
	Документально подтвердить приемлемость		

8.2.19. Отчет монитора о выборе исследователького центра	исследовательского центра для данного исследования (может быть объединено с пунктом 8.2.20.)		X
8.2.20. Отчет монитора о готовности клинической базы	Документально подтвердить факт ознакомления исследователя и исследовательский персонал с процедурами исследования (может быть объединено с пунктом 8.2.19.)	X	X
8.2.21. Сообщение спонсора о начале клинического исследования в адрес уполномоченного органа	Документально подтвердить факт начала клинического исследования	X	

8.3. 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**
8.3.1. Обновленные версии БИ	Документально закрепить факт своевременного сообщения исследователю (медицинской организации) необходимой информации по мере ее поступления	X	X
8.3.2. Любое изменение: - протокола (поправок) и ИРК - формы информированного согласия - любой другой письменной информации, предоставляемой субъектам - рекламных объявлений для привлечения субъектов в исследование (если используются)	Документально закрепить изменения данных документов , произведенные во время исследования	X	X
8.3.3. Датированное и документально оформленное одобрение (заключение) Комиссией по вопросам этики следующих документов: - поправок к протоколу - новых редакций: - формы информированного согласия - предоставляемых субъектам	Документально подтвердить факт рассмотрения и одобрения (выдачи		

информационных материалов - рекламных объявлений для привлечения субъектов в исследование (если используется) - других разрешенных (одобренных) документов - результатов периодического рассмотрения документации по исследованию (где требуется)	заключения) Комиссией по вопросам этики поправок и (или) новых редакций. Указываются редакция и дата документа	X	X
8.3.4. Где требуется, разрешение, одобрение, уведомление уполномоченных органов для: - поправок к протоколу и других документов	Документально закрепить соответствие нормативным требованиям	X (где требуется)	X
8.3.5. Текущую редакцию резюме исследователя, новых исследователей и (или) соисследователей	Смотрите пункт 8.2.10.	X	X
8.3.6. Изменения нормального диапазона значений для предусмотренных протоколом медицинских, лабораторных, технических процедур (тестов)	Документально закрепить нормальный диапазон значений тестов, измененных в ходе исследования (смотрите пункт 8.2.11.)	X	X
8.3.7. 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 пункт 8.2.12.)	X (где требуется)	X
8.3.8. Документация по поставкам исследуемых препаратов и расходных материалов	Смотрите пункт 8.2.15.	X	X
8.3.9. Сертификаты анализа новых серий исследуемых препаратов	Смотрите пункт 8.2.16.		X
8.3.10. Отчеты мониторов о визитах	Документально закрепить визиты мониторов и их результаты		X

8.3.11. 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
8.3.12. 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 пункт 8.2.3.)	X	
8.3.13. Первичная документация	Документально подтвердить факт существования субъекта и достоверность собранных данных. Включить исходные документы, относящиеся к исследованию, лечению и анамнезу субъекта	X	
8.3.14. Заполненные, датированные и подписанные ИРК	Документально оформить подтверждение исследователем или уполномоченными сотрудниками исследователя (медицинской организации) зарегистрированных данных	X (копия)	X (оригинал)
8.3.15. Документирование исправлений в ИРК	Документально закрепить все изменения (дополнения) или исправления, сделанные в ИРК после записи первоначальных данных	X (копия)	X (оригинал)
8.3.16. Уведомление спонсора исследователем о серьезных нежелательных явлениях и соответствующие отчеты	Уведомление спонсора исследователем о серьезных нежелательных явлениях и соответствующие отчеты согласно п. 4.11.	X	X
8.3.17. Уведомление спонсором и (или) исследователем, медицинской организацией уполномоченного органа и Комиссии по вопросам этики о непредвиденных серьезных нежелательных лекарственных реакциях и о	Уведомление спонсором и (или) исследователем или медицинской организацией уполномоченного органа и Комиссии по вопросам этики о непредвиденных серьезных нежелательных реакциях в соответствии с пп. 5.17. и 4.11.1. и о другой	X (где требуется)	X

другой информации по безопасности	информации по безопасности в соответствии с пп. 5.16.2 . и 4.11.2.		
8.3.18. Сообщение спонсором исследователю информации по безопасности	Сообщение спонсором исследователю информации по безопасности в соответствии с пунктом 5.16.2.	X	X
8.3.19. Промежуточные или годовые отчеты, предоставляемые Комиссии по вопросам этики и уполномоченному органу	Промежуточные или годовые отчеты, предоставляемые Комиссии по вопросам этики в соответствии с пунктом 4.10. и уполномоченному органу в соответствии с пунктом 5.17.3.	X	X (где требуется)
8.3.20. Журнал скрининга субъектов	Документально закрепить идентификацию субъектов, прошедших перед исследованием скрининг	X	X (где требуется)
8.3.21. 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	
8.3.22. Журнал регистрации включения субъектов	Документально закрепить хронологическую последовательность включения субъектов по идентификационным кодам	X	
8.3.23. Учет исследуемого препарата на клинической базе	Документально закрепить использование исследуемого препарата в соответствии с протоколом	X	X
8.3.24. Лист образцов подписей	Документально закрепить образцы подписей и инициалов всех лиц, уполномоченных вносить данные и (или) исправления в ИРК	X	X
8.3.25. Учет хранящихся образцов биологических жидкостей или тканей (если имеются)	Документально закрепить местонахождение и идентификацию хранящихся образцов в случае необходимости проведения повторных анализов	X	X

8.4. После завершения или досрочного прекращения исследования.

После завершения или досрочного прекращения исследования все документы, перечисленные в 8.2. и 8.3., содержатся в файле исследования вместе с нижеуказанными документами:

Наименование документа	**Цель**	**Находится в файлах**	
		исследователя (медицинской организации)	**спонсора**
8.4.1. 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
8.4.2. 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
8.4.3. 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	
8.4.4. Сертификат аудита (если имеется)	Документально закрепить факт проведения аудита		X
8.4.5. 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
8.4.6. Документация по распределению субъектов по группам и раскрытию кодов	Возвращается спонсору для документального закрепления имевших место случаев вскрытия кодов		X
8.4.7. Итоговый отчет исследователя, предоставляемый Комиссии по вопросам этики (если требуется) и уполномоченному органу (где применимо)	Документально закрепить завершение исследования	X	

8.4.8. Отчет о клиническом исследовании	Документально закрепить результаты исследования и их интерпретацию	X (если применимо)	X

Приложение 1
к Стандарту надлежащей
клинической практики
Республики Казахстан

ПОРЯДОК ПРЕДСТАВЛЕНИЯ ИНФОРМАЦИИ ПО БЕЗОПАСНОСТИ В ХОДЕ КЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ

1. Обязанности спонсора по представлению информации по безопасности в ходе клинического исследования

1.1. Организация системы письменных стандартных процедур

Спонсор несет ответственность 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.

1.2. Срок представления информации о серьезных непредвиденных нежелательных реакциях

1.2.1. 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:

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;

в срок до 15 календарных дней от даты получения информации о выявлении СННР для остальных серьезных непредвиденных нежелательных реакций.

1.2.2. 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.

1.2.3. 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.

1.2.4. 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.

1.3. Требования к информации о серьезной непредвиденной нежелательной реакции

1.3.1. Требуемая минимальная информация о серьезной непредвиденной нежелательной реакции

Минимальная информация при представлении в установленные сроки первичного срочного сообщения о выявленной серьезной непредвиденной нежелательной реакции включает:

указание подозреваемого исследуемого препарата; идентификационный код субъекта исследования, у которого развилась нежелательная реакция;

описание нежелательной реакции или ее исхода, которые определены как серьезные и непредвиденные и для которых предполагается наличие причинно-следственной связи с приемом исследуемого препарата;

результат оценки причинно-следственной связи;

источник получения информации о нежелательной реакции; идентификационный номер сообщения

о нежелательной реакции, присвоенный спонсором;

номер протокола исследования.

1.3.2. Полная информация о серьезной непредвиденной нежелательной реакции

Следует обеспечить 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.

1.4. Справочная информация по безопасности

1.4.1. Справочная информация по безопасности исследуемого препарата

В целях определения предвиденности выявленной в ходе проведения клинического исследования СНР на исследуемый препарат используется действующая на дату выявления СНР версия БИ.

1.4.2. Справочная информация по безопасности зарегистрированного лекарственного препарата

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.

1.5. Представление иной информации по безопасности

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:

1.5.1. о клинически значимом превышении ожидаемой частоты и изменении характера ожидаемых серьезных нежелательных реакций;

1.5.2. о серьезных непредвиденных нежелательных реакциях, развившихся у пациента после завершения его участия в клиническом исследовании;

1.5.3. 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;

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;

преждевременное прекращение или приостановка исследования в другой стране (странах), обусловленные изменением в оценке безопасности аналогичного исследуемого препарата;

иные данные по безопасности, которые изменяют соотношение польза-риск для субъектов исследования;

1.5.4. о рекомендациях Группы по независимой оценке результатов клинического исследования в отношении оценки безопасности исследуемого препарата.

1.6. Форма представления информации по безопасности

1.6.1. Форма представления информации о серьезных непредвиденных нежелательных реакциях в экспертную организацию Республики Казахстан и Комиссию по вопросам этики.

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.

1.6.2. Форма представления информации о СННР исследователям

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.

1.6.3. Форма представления иной информации по безопасности

Иная информация по безопасности согласно пункт 1.5. 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.

1.7. Область распространения требования по представлению информации по безопасности

1.7.1. Требования п.п. 1.2.-1.5. 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.

1.7.2. Требования пункта1.2 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.

1.8. Серьезные нежелательные реакции, не связанные с исследуемым препаратом

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), спонсору следует представлять в экспертную организацию Республики Казахстан или соответствующим владельцам регистрационных удостоверений в соответствии с действующим законодательством.

1.9. Раскрытие рандомизационного кода

1.9.1. Требования по раскрытию рандомизационного кода в случае СННР

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 п.п. 1.2. 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, ответственных за дальнейшее проведение клинического исследования (мониторов, исследователей), а также ответственных за обработку данных. Информация по нежелательным реакциям с раскрытием рандомизационных кодов субъектов исследования доступна лицам, ответственным 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, ответственным 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.

1.9.2. 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.

1.9.3. Особые популяции

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, спонсору при получении одобрения протокола клинического исследования следует по согласованию с уполномоченным органом определить, 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.

1.10. Ежегодное представление информации по безопасности

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 3.1 “ 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 3.1 “Требования к периодическому отчету по безопасности разрабатываемого лекарственного препарата” настоящего Стандарта.

2. Обязанности исследователя по представлению информации о выявленных в ходе клинического исследования нежелательных реакциях.

2.1. Представление информации по безопасности спонсору

2.1.1. 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.

2.1.2. 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.

2.2. Представление информации по безопасности в экспертную организацию Республики Казахстан

Дополнительные требования по представлению информации о выявленных СНР на исследуемый препарат, не рассмотренные в рамках настоящего документа, определяются действующим законодательством Республики Казахстан.

Приложение 1.1.
к Приложению 1
«Порядок представления информации
по безопасности в ходе клинических исследований»

ТРЕБОВАНИЯ К ПЕРИОДИЧЕСКОМУ ОТЧЕТУ ПО БЕЗОПАСНОСТИ РАЗРАБАТЫВАЕМОГО ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

1. Термины и определения

1.1. 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.

1.2. Дата окончания сбора данных - дата завершения сбора данных для включения в периодический отчет по безопасности исследуемого препарата.

1.3. Завершенное клиническое исследование- клиническое исследование, по результатам которого составлен итоговый отчет клинического исследования.

1.4. Идентифицированный риск – нежелательное последствие фармакотерапии, для которого получено адекватное доказательство наличия взаимосвязи с подозреваемым лекарственным препаратом.

1.5. 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.

1.6. Исследуемый препарат – согласно Приложения 3 “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.

1.7. Международная дата одобрения разрабатываемого лекарственного препарата (МДОРЛП) - дата первого одобрения для проведения интервенционного клинического исследования в любой из стран мира.

1.8. 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.

1.9. 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.

1.10. 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.

1.11. Программа клинической разработки - совокупность клинических исследований одного и того же исследуемого препарата, вне зависимости от показаний к назначению и лекарственной формы.

1.12. 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.

1.13. 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.

1.14. 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.

1.15. 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.

1.16. 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.

2. Введение

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:

клинические исследования разрабатываемого (исследуемого) препарата (фармакологические исследования у человека, терапевтические поисковые исследования и терапевтические подтверждающие исследования [Фазы I-III]);

клинические исследования зарегистрированного лекарственного препарата по одобренным показаниям (исследование терапевтического применения [Фаза IV]);

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);

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:

наблюдательных и эпидемиологических исследований;

доклинических исследований (токсикологические исследования и исследования вне живого организма (*in vitro)*);

других РОБ, которые имеют отношение к исследуемому препарату;

производственных и микробиологических изменений;

недавно опубликованных в медицинской литературе;

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);

иных источников данных по безопасности аналогичного терапевтического класса;

клинических исследований, проведенных партнерами спонсора по разработке, если это предусмотрено договорными соглашениями.

3. Общие принципы

3.1 Единый РОБ для действующего вещества

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.

3.2 Периодичность представления РОБ и дата окончания сбора данных

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.

3.3 Продолжительность подачи РОБ

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.

3.4 Ответственность за подготовку и представление РОБ

3.4.1 Ответственность спонсора

Спонсор клинического исследования является ответственным 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.

3.4.2 Ответственность нескольких сторон

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.

3.4.3 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 раздел 4.11.5 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; 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

Исследуемый препарат (А) + зарегистрированный лекарственный препарат (X, Y, Z)	Единый РОБ на комбинированную терапию (А + X + Y + Z) или РОБ на исследуемый препарат (А), включающий данные по комбинированной терапии
Два исследуемых препарата (А) + (В)	Единый РОБ на комбинированную терапию (А + В) Или два отдельных РОБ на (А) и (В), 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)

3.5. Справочная информация по безопасности

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, когда 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.

4. Требования к составу и содержанию периодического отчета по безопасности исследуемого препарата

4.1. Титульная страница

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.

4.2. Краткое изложение основного РОБ

Этот раздел 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).

4.3. Оглавление.

4.4. Введение

В раздел включается следующая информация: МДОРЛП или МДР; отчетный период и порядковый номер РОБ; характеристика исследуемого препарата - механизм действия, фармакотерапевтический класс, способ введения, режим дозирования, лекарственные формы; краткое описание показаний к применению и исследуемых популяций; краткое описание характера и временной направленности клинических исследований, включенных в отчет, (все клинические

исследования исследуемого препарата); клинические исследования по определенному показанию; исследования комбинированной терапии; 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); обоснование представления нескольких РОБ для одного исследуемого препарата.

4.5. Регистрационный статус в мире

В разделе представляется краткое изложение состояния по регистрационному статусу,включая : МДР, зарегистрированное показание к применению, одобренные дозы, соответствующие страны.

4.6. Меры, принятые за отчетный период, в связи с данными по безопасности

Раздел 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.

4.7. Изменения, внесенные в справочную информацию по безопасности исследуемого препарата

Раздел 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.

4.8. Перечень продолжающихся и завершенных в отчетном периоде клинических исследований

В разделе 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.

4.9. Оценка количества субъектов, подвергшихся воздействию исследуемого препарата

Данный раздел 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.

4.9.1. 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.

4.9.2. Оценка воздействия при пострегистрационном применении лекарственного препарата

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.

4.10. Данные в виде структурированных списков и обобщенных - кумулятивных таблиц

Этот раздел 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.

4.10.1. Справочная информация

В подразделе 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 .

4.10.2. Структурированный список серьезных нежелательных реакций за отчетный период

В подразделе 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: идентификационный номер клинического исследования; идентификационный номер субъекта исследования; идентификационный номера сообщения о серьезной нежелательной реакции по базе данных спонсора; страна выявления серьезной нежелательной реакции; возраст и пол субъекта исследования; указание группы лечения или указание, что данные ослепленные,

если не выполнялось раскрытие рандомизационного кода; доза и длительность назначения исследуемого препарата, лекарственная форма и способ введения; дата начала и (или) время от начала приема до развития серьезной нежелательной реакции; даты начала и окончания назначения исследуемого препарата и (или) оценка продолжительности лечения; название или описание серьезной нежелательной реакции - при использовании Медицинского словаря терминологии регулятивной деятельности (MedDRA) следует указывать предпочтительный термин; 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; оценка причинно-следственной взаимосвязи в случае расхождения во мнениях спонсора и исследователя; сопутствующие лекарственные препараты, если подозревается их прямая связь с нежелательной реакцией или лекарственное взаимодействие; показания, по которым назначался подозреваемый лекарственный препарат; 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 .

4.10.3. Обобщенные табличные данные о выявленных серьезных нежелательных явлениях

В подразделе 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.

4.11. Важные данные, полученные в ходе клинических исследований за отчетный период

4.11.1. Завершенные клинические исследования

В этом подразделе 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.

4.11.2. Продолжающиеся клинические исследования

В этом подразделе 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.

4.11.3. Длительное последующее наблюдение

В раздел 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.

4.11.4. Иное терапевтическое применение исследуемого препарата

В подраздел 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).

4.11.5. Новые данные по безопасности комбинированной терапии

Если исследуемый препарат разрабатывается также как компонент фиксированной комбинации или многокомпонентных режимов терапии, в данном подразделе 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.

4.12. Данные по безопасности, полученные в ходе неинтервенционных исследований

В раздел включается обобщающая информация по безопасности, полученная спонсором за отчетный период в результате проведения неинтервенционных исследований (наблюдательных исследований, эпидемиологических исследований, регистров и программ активного мониторинга).

4.13. Данные по безопасности, полученные в ходе других клинических исследований

В раздел 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.

4.14. Данные по безопасности, полученные в ходе пострегистрационного применения

В случае если исследуемый препарат зарегистрирован на территории какой-либо страны, в разделе 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).

4.15. Данные доклинических исследований

В разделе 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».

4.16. Литературные данные

В раздел 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.

4.17. Другие РОБ

Спонсор представляет единый РОБ. Если спонсор готовит несколько РОБ для одного исследуемого препарата (по различным показаниям, программам разработки, лекарственным формам), в данном разделе 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.

4.18. Данные по недостаточной терапевтической эффективности

В разделе 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.

4.19. Иные данные по безопасности, выявленные в ходе клинических исследований

В этом разделе приводится дополнительная информация по безопасности:

4.19.1. Обобщенные табличные данные по серьезным нежелательным реакциям

В подразделе приводится информация по всем серьезным нежелательным реакциям путем указания общего количества серьезных нежелательных реакций по а) органо-функциональному классу, б) терминологическим наименованиям нежелательных реакций, с) группе лечения. Следует выделить непредвиденные нежелательные реакции.

4.19.2. 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.

4.19.3. 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.

4.19.4. 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.

4.19.5. 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.

4.19.6. Описание общего исследовательского плана на предстоящий год.

В разделе приводится краткое описание исследовательского плана, заменяющего план исследования за предшествующий год.

4.20. Данные, полученные после даты окончания сбора данных РОБ

Раздел 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.

4.21. Обобщенная оценка профиля безопасности исследуемого препарата

В разделе 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.

4.21.1 Оценка рисков

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:

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; обратимость осложнений; факторы, которые могут быть полезны для прогнозирования или предотвращения нежелательных реакций);

значимые изменения в характеристике ранее зарегистрированных нежелательных реакций (повышение ожидаемой частоты или степени тяжести, утяжеление исходов, установление групп риска развития осложнений);

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;

летальные исходы нежелательных явлений;

остановка клинического исследования по причине развития нежелательных явлений, включая изменения лабораторных параметров или результатов обследований;

взаимодействия с лекарственными препаратами и иные взаимодействия;

важные данные по безопасности, полученные в доклинических исследованиях;

аспекты производственного процесса, которые могут оказать влияние на профиль безопасности;

недостаточная терапевтическая эффективность, если она представляет дополнительный риск для субъектов клинического исследования;

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);

воздействие в период беременности и лактации и его исходы;

аспекты безопасности при длительном применении;

данные по клинически значимым ошибкам применения лекарственного препарата;

данные по отсутствию приверженности пациентов лечению;

случаи передозировки и ее коррекции;

случаи неправильного употребления и злоупотребления;

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);

потенциальный риск значимых новых данных по безопасности, выявленных для другого соединения аналогичного класса.

4.21.2. Оценка соотношения польза-риск

В подразделе 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.

4.22. Обобщенная информация о важных рисках

В разделе 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.

4.23. Заключение (выводы)

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.

4.24. Приложения к отчету

РОБ содержит следующие приложения:

брошюра исследователя;

кумулятивная таблица существенных запросов со стороны уполномоченного органа;

статус выполнения продолжающихся и завершенных клинических исследований;

кумулятивные таблицы по демографическим данным;

структурированные списки по серьезным нежелательным реакциям, выявленным за отчетный период;

кумулятивные табличные данные о выявленных серьезных нежелательных явлениях;

научные абстракты (если применимо).

РОБ содержит следующие приложения:

кумулятивные табличные данные по всем серьезным нежелательным реакциям;

список субъектов клинических исследований, которые умерли в течение отчетного периода;

список субъектов клинических исследований, которые были исключены из клинических исследований в течение отчетного периода;

существенные изменения протоколов клинических исследований I фазы;

существенные изменения процесса производства;

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	В с ис

† ПВПП – первый визит первого пациента

‡ На основании общего количества субъектов исследования по состоянию на [дату] и применяемой схем

Обзор завершенных за отчетный период исследований [Исследуемый препарат]

Идентификационный номер клинического исследования	Фаза	Сстрана	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 - кумулятивного воздействия.

Оценка общего количества субъектов, подвергшихся воздействию исследуемого препарата, на основании данных из завершенных клинических исследований и оценке по методу рандомизации из продолжающихся исследований.

Лечение	Число субъектов
Лекарственный препарат	
Препарат сравнения	
Плацебо	

Таблица 3. Оценка общего количества субъектов, подвергшихся воздействию исследуемого препарата, н 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, н 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 исследования	ИН* сообщения о СНР†/ ИН*	Страна Возраст	Описание СНР	Исход	Дата начала реакции ‡ Период от начала приема	Подозреваемый лекарственный	Сут. доза Способ введения	Даты начала окончания лечения

	субъекта исследования †	Пол			до начала реакции ‡	/ исследуемый препарат	Лекарственная форма	Продолжительно лечения

*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
Республики Казахстан

Структура и содержание отчета о клиническом исследовании

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.

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 , могут быть приемлемыми 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 не связанных 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 могла определить необходимость полного отчета. Если возникает вопрос относительно того, какие отчеты необходимы, следует получить 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. Нельзя допускать, 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 необходимо использовать конкретные клинические руководства и обсуждать 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.
9.1 Общий дизайн и план-описание исследования.
9.2 Обоснование дизайна исследования, в том числе выбора контрольных групп.
9.3 Выбор изучаемой популяции.
9.4 Лечение.
9.5 Данные эффективности и безопасности.
9.6 Контроль качества данных (включая сертификат аудита, если проводился).
9.7 Предусмотренные протоколом статистические методы и определение размера выборки.
9.8 Изменения в ходе проведения исследования или в запланированном анализе.
10. Информация о субъектах исследования.
10.1 Распределение субъектов по группам.
10.2 Отклонения от протокола.
11. Оценка эффективности.
11.1 Группы анализируемых данных.
11.2 Демографические и (или) другие исходные характеристики.
11.3 Показатели оценки соблюдения режима лечения.

11.4 Результаты оценки эффективности и таблицы по индивидуальным данным пациентов.
12. Оценка безопасности.
12.1 Продолжительность воздействия.
12.2 Нежелательные явления.
12.3 Смерть, другие серьезные нежелательные явления, а также серьезные нежелательные реакции.
12.4 Оценка клинико-лабораторных показателей.
12.5 Параметры жизненно важных функций организма, данные объективного исследования и другая информация обследования, которая касается вопросов безопасности.
12.6 Заключение о безопасности.
13. Обсуждение и общее заключение.
14. Таблицы, рисунки, графики, на которые даны ссылки, но которые не вошли в текст отчета.
15. Список литературы.

Приложение 2.1
к Приложению 2
“Структура и содержание отчета
о клиническом исследовании”

Резюме (Краткое описание клинического исследования)

Наименование спонсора (компании):	Отдельная таблица исследования, относящаяся к части досье Том: Страница:	*(Поле используется только 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 2.2
к Приложению 2
“Структура и содержание отчета
о клиническом исследовании”

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) _____

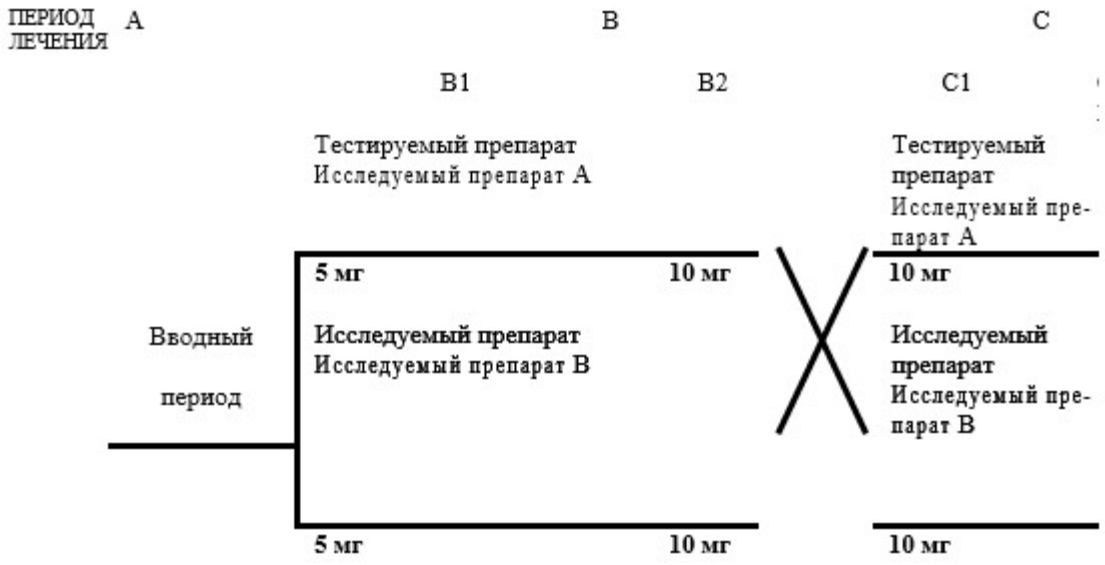
ИЛИ ОТВЕТСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ СПЕЦИАЛИСТ СПОНСОРА

ВЛАДЕЛЕЦ ОТЧЕТА: _____

ДАТА: _____

Приложение 2.3
к Приложению 2
“Структура и содержание отчета
о клиническом исследовании”

План клинического исследования и график оценки



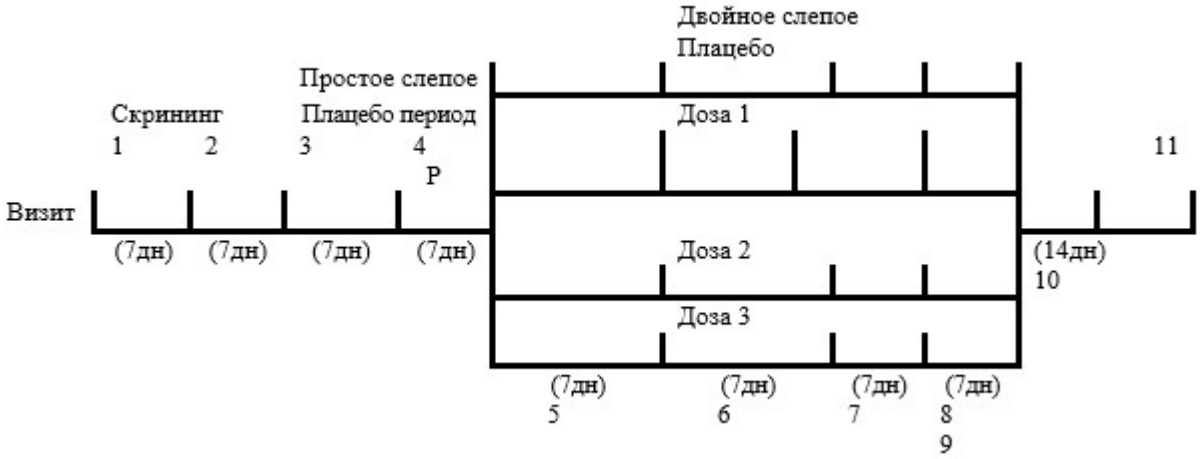
Недели Визит	-2 (-3) 1		0 2	3 3	6 4	9 5	12 6
Тест с физической нагрузкой 24 ч							
Медицинский анамнез			X[2]	X	X	X	X
Физикальное обследование							
ЭКГ	X	X[1]					X
Лабораторн. исследования	X						X
Нежелательные явления	X						X
	X		X	X	X	X	X

[1] – *14-20 дней после визита 1*

[2] – *1-7 дней после первого дня теста с физической нагрузкой*

Приложение 2.4
к Приложению 2
“Структура и содержание отчета
о клиническом исследовании”

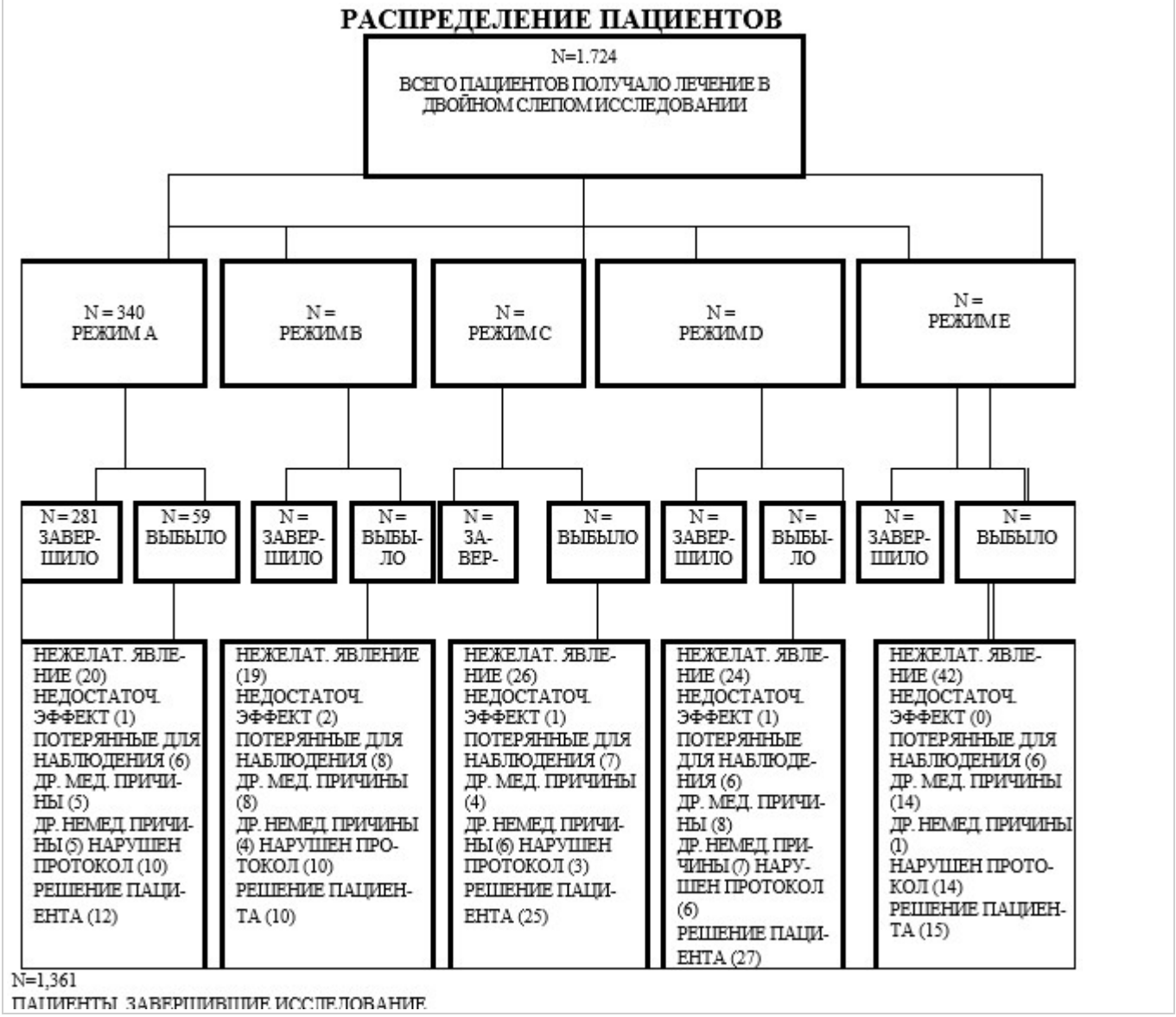
Дизайн клинического исследования и график его оценки



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

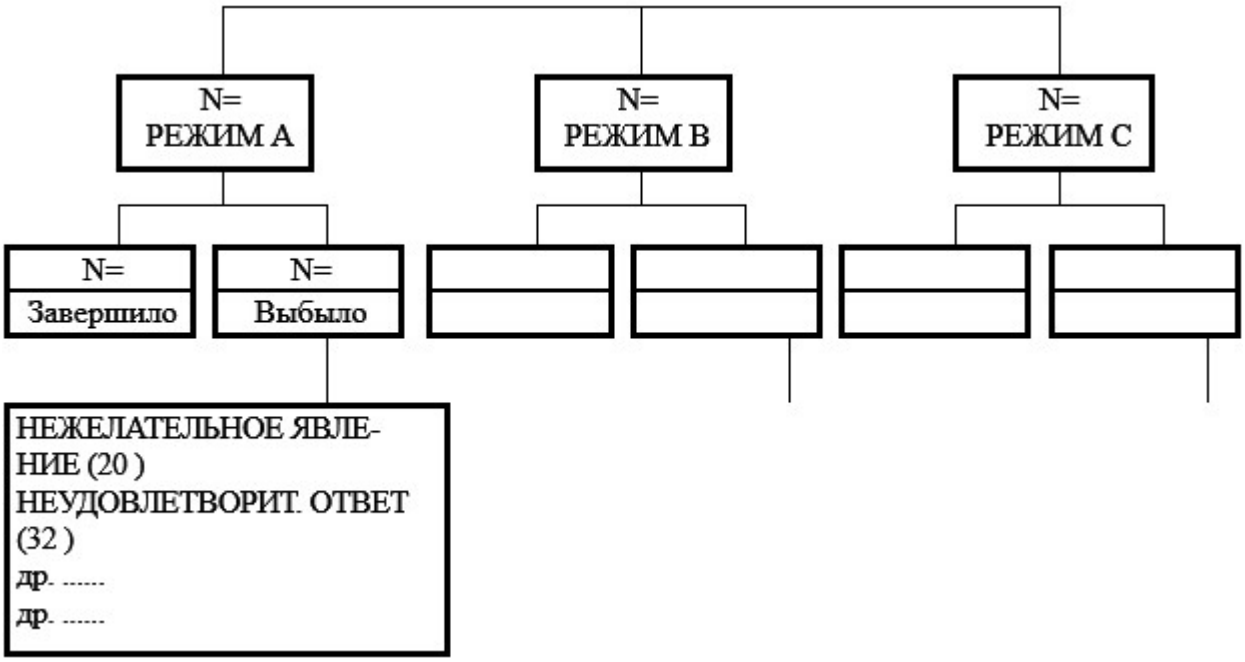
Приложение 2.5
к Приложению 2
“Структура и содержание отчета
о клиническом исследовании”

Распределение пациентов



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 2.6
к Приложению 2
“Структура и содержание отчета
о клиническом исследовании”

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
Лечение	Пациент №	Пол	Возраст	Последний визит	Длительность	Доза	Сопутствующее Лечение	Причины 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 2.7
к Приложению 2
“Структура и содержание отчета
о клиническом исследовании”

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 2.8
к Приложению 2
“Структура и содержание отчета
о клиническом исследовании”

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 2.9
к Приложению 2
“Структура и содержание отчета
о клиническом исследовании”

СТАТИСТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ И МЕТОДЫ

1. Статистические аспекты

В приложении 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 если необходимо подтвердить обоснование 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 Республики Казахстан

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:

2.1. на безопасность или же физическое либо психическое благополучие пациента;

2.2. на научную ценность исследования.

3. Существенными поправками к разделам клинического исследования могут являться следующие изменения[1].

4. Изменения в протоколе исследования (испытания):

4.1. цель исследования;

4.2. дизайн исследования;

4.3. информированное согласие;

4.4. процедура отбора субъектов (пациентов);

4.5. показатели эффективности;

4.6. схема забора биологических образцов;

4.7. добавление или исключение тестов или показателей;

4.8. количество субъектов (пациентов);

4.9. возрастной диапазон субъектов (пациентов);

4.10. критерии включения;

4.11. критерии исключения;

4.12. мониторинг безопасности;

4.13. продолжительность применения исследуемого препарата;

4.14. изменение дозирования исследуемого препарата;

4.15. изменение препарата сравнения;

4.16. статистический анализ.

5. Изменения, связанные с организацией клинического исследования:

5.1. замена ответственного исследователя или привлечение новых ответственных исследователей;

5.2. замена исследователя-координатора;

5.3. замена клинической базы (медицинской организации) или добавление дополнительных клинических баз (медицинских организаций);

5.4. замена спонсора или официального представителя спонсора;
5.5. замена контрактной исследовательской организации, ответственной за выполнение важных задач в рамках исследования;
5.6. изменение условий завершения исследования.
6. Изменения, связанные с исследуемым препаратом:
6.1. материала первичной упаковки;
6.2. производителя действующего вещества;
6.3. производственного процесса действующего вещества;
6.4. спецификаций действующего вещества;
6.5. производства исследуемого препарата;
6.6. спецификации исследуемого препарата;
6.7. спецификаций вспомогательных веществ в тех случаях, которые способны повлиять на действие лекарственного препарата;
6.8. срока хранения, включая период применения после первого вскрытия и (или) разведения ;
6.9. существенных изменений состава исследуемого препарата;
6.10. условий хранения;
6.11. методик исследований активной субстанции;
6.12. методик исследований исследуемого препарата;
6.13. 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:
7.1. результатов новых фармакологических исследований;
7.2. новой интерпретации существующих фармакологических исследований;
7.3. результатов новых токсикологических исследований;
7.4. новой интерпретации существующих токсикологических исследований;
7.5. 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:
8.1. безопасности, связанной с клиническим исследованием или опытом применения исследуемого лекарственного препарата у человека;
8.2. результатов новых клинических фармакологических исследований;
8.3. новой интерпретации существующих клинических фармакологических исследований;
8.4. результатов новых клинических исследований;
8.5. новой интерпретации существующих данных клинических исследований;
8.6. новых данных по опыту применения исследуемого препарата у человека;
8.7. 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 Министра здравоохранения
и социальной защиты Республики Казахстан
от 27 мая 2015 года № 392

Стандарт
надлежащей производственной практики (GMP)

	Введение 1. Стандарт надлежащей производственной практики (далее – Стандарт) устанавливает требования надлежащего производства лекарственных средств, активных фармацевтических субстанций, используемых как исходные материалы. Приложения к настоящему Стандарту обеспечивают детализацию в отношении отдельных видов деятельности. Для некоторых производственных процессов различные приложения к настоящему Стандарту применяются одновременно. В части II настоящего Стандарта понятие «производство» включает в себя все виды операций с активными фармацевтическими субстанциями: приемку материалов, производство, упаковку, переупаковку, маркировку, перемаркировку, контроль качества, выдачу разрешения на выпуск, хранение и реализацию, а также соответствующие меры контроля. 2. Настоящий Стандарт не устанавливает требования, предъявляемые при включении активных фармацевтических субстанций в государственный реестр лекарственных средств, не заменяет фармакопейных требований, не затрагивает функции уполномоченного органа в области здравоохранения, осуществляющего руководство в области охраны здоровья граждан , медицинской и фармацевтической науки, медицинского и фармацевтического образования, обращения лекарственных средств, изделий медицинского назначения и медицинской техники , контроля за качеством медицинских услуг (далее – уполномоченный орган) устанавливать особенные требования к включению в государственный реестр лекарственных средств, получению лицензии на производство активных фармацевтических субстанций. Часть III содержит комплект связанных с правилами надлежащего производства документов, которые не являются подробными руководящими принципами. 3. В настоящем Стандарте предусматривается, что держатель лицензии на производство систематически включает требования регистрационного досье в отношении безопасности, качества и эффективности продукции во все мероприятия по производству, контролю и выпуску продукции в реализацию. Держатели регистрационных удостоверений и производители лекарственных препаратов используют в качестве исходных материалов активные фармацевтические субстанции, которые произведены с соблюдением настоящего Стандарта.
	I. Основные требования
1.	**Фармацевтическая система качества**
	Принцип 1. 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. За выполнение этих требований несет ответственность высшее руководство, 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 имеется разработанная и правильно функционирующая фармацевтическая система качества, включающая в себя надлежащую производственную практику и управление рисками для качества. Эта система оформляется документально, а ее эффективность контролируется. Все элементы фармацевтической системы качества укомплектовывают квалифицированным персоналом, обеспечивают необходимыми и надлежащими помещениями, оборудованием и техническими средствами. Основные принципы управления качеством, надлежащей производственной практики и управления рисками для качества взаимосвязаны.
	Фармацевтическая система качества

1.1. Управление качеством является совокупностью организационных мер, предпринимаемых в целях обеспечения соответствия качества лекарственных средств их предназначению, охватывающим вопросы, которые в отдельности или в целом влияют на качество продукции. Управление качеством включает надлежащую производственную практику .

1.2. Правила надлежащего производства и контроля качества применяются ко всем стадиям жизненного цикла продуктов: производство лекарственных препаратов для клинических исследований, перенос технологии, промышленное производство, прекращение производства лекарственных препаратов. Фармацевтическая система качества распространяется на фармацевтическую разработку как стадию жизненного цикла продуктов.

1.3. При разработке новой фармацевтической системы качества или при изменении существующей системы учитываются объем и сложность деятельности организации. В структуру фармацевтической системы качества включаются соответствующие принципы управления рисками, с использованием подходящих инструментов. Некоторые аспекты фармацевтической системы качества применяются к деятельности всей организации в целом, а иные только к определенным производственным участкам, эффективность внедрения фармацевтической системы качества демонстрируется на уровне производственной площадки.

1.4. Фармацевтическая система качества, предназначенная для производства лекарственных средств, гарантирует, что:

выпуск продукции достигается посредством разработки, планирования, внедрения, поддержания и непрерывного усовершенствования системы, которая дает возможность постоянно поставлять продукцию с соответствующими показателями качества;

управление знаниями о продукции и процессе ее производства осуществляется на протяжении всех стадий жизненного цикла продукции;

лекарственные средства разрабатываются и совершенствуются с учетом требований настоящего Стандарта;

операции по производству и контролю точно определены и соответствуют требованиям настоящего Стандарта;

ответственность и обязанности руководителей четко определены;

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 или по утвержденной цепи поставок;

внедрены процессы, обеспечивающие управление аутсорсинговой деятельностью - деятельностью, передаваемой для выполнения другой организации;

установлено и поддерживается контролируемое состояние посредством разработки и использования эффективного мониторинга и систем контроля в отношении проведения процесса и качества продукции;

результаты мониторинга продукта и процессов принимаются во внимание при выпуске серии, при расследовании отклонений и для принятия предупреждающих мер во избежание потенциальных отклонений, которые могут произойти в будущем;

проводится необходимый контроль промежуточной продукции, любой другой контроль в процессе производства и осуществляется валидация;

оказывается содействие постоянному улучшению посредством внедрения усовершенствований, основанных на актуальных знаниях процесса и продукции;

приняты меры для перспективной оценки запланированных изменений и их утверждения до внедрения, с учетом необходимости выполнения уведомления уполномоченных органов или согласования изменения с ними, если это требуется;

проводится оценка любых проведенных изменений после их внедрения для подтверждения того, что цель изменений достигнута и это изменение не повлияло на качество продукции;

во время расследования отклонений, предполагаемых дефектов продукции и других отклонений применяется соответствующий уровень анализа основных причин, определяемый с использованием принципов управления рисками для качества. В случаях, когда истинная

основная причина несоответствия не установлена, следует идентифицировать наиболее вероятную причину. В случаях, когда в качестве причины подозревается или идентифицирована ошибка персонала, это доказывается 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;

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 требованиями в отношении производства, контроля и выпуска лекарственных препаратов;

предприняты достаточные меры, обеспечивающие, насколько это возможно, что качество лекарственных препаратов поддерживается в течение всего срока годности при их хранении и последующем обращении;

имеется процедура проведения самоинспекции и (или) аудита качества, по которой регулярно оценивают эффективность и пригодность фармацевтической системы качества.

1.5. Высшее руководство обеспечивает наличие эффективной фармацевтической системы качества, наличие необходимых ресурсов, распределение обязанностей и полномочий персонала, выполнение и реализацию фармацевтической системы качества во всех подразделениях предприятия. Важна лидирующая роль высшего руководства и его активное участие в фармацевтической системе качества, что гарантирует поддержку фармацевтической системы качества и заинтересованность персонала на всех уровнях и в подразделениях предприятия.

1.6. Проводятся периодические обзоры функционирования фармацевтической системы качества с вовлечением в этот процесс высшего руководства, для определения возможности постоянного улучшения продукции, процессов.

1.7. Фармацевтическая система качества определяется и оформляется документально. В наличии имеется руководство по качеству или эквивалентный документ, который содержит описание системы управления качеством, включая ответственность руководства.

Надлежащая производственная практика

1.8. Надлежащая производственная практика (далее – GMP) является той частью управления качеством, которая гарантирует, что продукцию постоянно производят и контролируют по стандартам качества, соответствующим ее назначению, а также в соответствии с требованиями регистрационного досье, протокола клинических исследований и спецификации на эту продукцию.

GMP связана как с производством, так и с контролем качества. Основные требования GMP:

все производственные процессы определяются, систематически пересматриваются с учетом накопленного опыта и подтверждают способность постоянно производить лекарственные препараты требуемого качества в соответствии со спецификациями;

критические стадии производственного процесса и существенные изменения процесса проходят валидацию;

обеспечиваются все необходимые условия для выполнения требований настоящего Стандарта, включая наличие:

надлежащим образом обученного персонала, имеющего необходимую квалификацию; соответствующих помещений и площадей;

соответствующих оборудования и обслуживания;

соответствующих материалов, контейнеров и этикеток;

утвержденных процедур и инструкций в соответствии с фармацевтической системой качества;

соответствующих условий хранения и транспортирования;

инструкции и процедуры излагаются в письменной форме ясно и недвусмысленно, они конкретно применимы к имеющимся в наличии средствам;

процедуры точно соблюдаются и персонал обучается правильному их выполнению;

в процессе производства составляют записи: рукописным способом и (или) с применением технических средств, документально подтверждающие фактическое проведение этапов, требуемых установленными методиками и инструкциями, а также что количество и качество продукции соответствуют установленным нормам;

любые существенные отклонения полностью оформляются документально и расследуются для определения причины отклонения и осуществления соответствующих корректирующих и (или) предупреждающих действий;

в понятной и доступной форме сохраняются записи, относящиеся к серии, включая документацию по реализации, которые позволяют проследить полную историю серии;

при оптовой реализации продукции сводятся к минимуму риски для ее качества и учитывается стандарт надлежащей дистрибьюторской практики (GDP);

в наличии имеется система отзыва любой серии продукции из продажи или поставки;

рассматриваются претензии на поставленную продукцию, расследуются причины дефектов и принимаются соответствующие меры как в отношении недоброкачественной продукции, так и для предотвращения подобных случаев.

Контроль качества

1.9. Контроль качества является частью GMP, связанной с отбором проб, спецификациями и проведением испытаний, а также с процедурами организации, документирования и выдачи разрешения на выпуск, гарантирующие, что фактически проведены все необходимые и соответствующие 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:

в наличии 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, при необходимости, для мониторинга условий производственной среды в целях выполнения настоящих Правил;

проведение отбора проб исходных и упаковочных материалов, промежуточной, нерасфасованной и готовой продукции назначенным персоналом в соответствии с утвержденными методиками;

методы испытаний проходят валидацию;

составляются записи: рукописным способом и (или) с применением технических средств, документально подтверждающие, что все необходимые мероприятия по отбору проб, контролю и методикам испытаний действительно проведены. Любые отклонения полностью оформляются документально и расследуются;

готовая продукция содержит активные фармацевтические субстанции, соответствующие регистрационному досье по качественному и количественному составу, имеет требуемую чистоту, вкладывается в надлежащую упаковку и правильно маркируется;

записи, оформленные по результатам контроля и испытаний материалов, промежуточной, нерасфасованной и готовой продукции, официально сопоставляются с требованиями спецификаций. Оценка продукции включает обзор и оценку соответствующей производственной документации и оценку отклонений от установленных процедур;

ни одна серия продукции не разрешается для реализации или поставки до того, как Уполномоченное лицо не удостоверит ее соответствие требованиям, установленным при государственной регистрации, приведенным в Приложении 16 к настоящему Стандарту;

сохранять достаточное количество контрольных образцов исходных и упаковочных материалов и готовой продукции, которое позволит проводить испытания в будущем в соответствии с контрольными и архивными образцами, приведенными в приложении 19 к настоящему Стандарту. Образцы готовой продукции хранят в окончательной упаковке.

Обзор качества продукции

1.10. Проводят 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 и для установления возможности усовершенствования продукции и процесса. Обзоры качества оформляют документально и проводят ежегодно, принимая во внимание предыдущие обзоры. Они включают следующее: обзор исходных материалов, включая упаковочные материалы, используемых при производстве, обращая особое внимание на те, что получены от новых поставщиков, и отдельный обзор прослеживаемости цепи поставок активных фармацевтических субстанций; обзор критических точек контроля в процессе производства и результатов контроля готовой продукции; обзор всех серий, которые не соответствовали установленным спецификациям и результатов соответствующих расследований; обзор всех существенных отклонений или несоответствий, обзор связанных с ними расследований, эффективности и результативности предпринятых корректирующих и предупреждающих мер; обзор всех изменений, внесенных в процессы или аналитические методики; обзор поданных, утвержденных или отклоненных изменений в регистрационное досье, в том числе в досье на лекарственные препараты, предназначенные только для экспорта; обзор результатов программы мониторинга стабильности и любых неблагоприятных тенденций; обзор всех связанных с качеством продукции возвратов, претензий и отзывов, а также проведенных в это время расследований; обзор достаточности любых ранее проведенных корректирующих действий в отношении производства или оборудования; обзор пострегистрационных обязательств при получении новых регистрационных удостоверений или изменений в регистрационные досье; состояние квалификации соответствующего оборудования и технических средств, например, системы нагрева, вентиляции и кондиционирования воздуха, систем снабжения водой, сжатыми газами; обзор любых контрактных соглашений, как установлено в главе 7 настоящего Стандарта, с целью подтверждения их соответствия действующим требованиям. 1.11. Производитель и держатель регистрационного удостоверения, если они являются разными организациями оценивают результаты обзора и делают вывод о необходимости корректирующих и предупреждающих мероприятий или проведения повторной валидации в рамках фармацевтической системы качества. В наличии имеются руководящие процедуры для постоянного управления и анализа таких действий, эффективность этих процедур подтверждается во время самоинспекции. Обзоры качества группируются по видам продукции , например, 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 сторонами, в котором устанавливаются соответствующие обязанности сторон в отношении составления обзора качества.
	Управление рисками для качества 1.12. Управление рисками для качества является систематизированным процессом оценки , контроля, передачи информации, а также обзора рисков для качества лекарственного препарата. Этот процесс проводится как перспективно, так и ретроспективно. 1.13. 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 соответствует уровню риска.
2.	**Персонал**
	Принцип

Надлежащее производство лекарственных средств зависит от персонала. На предприятии имеется достаточное количество квалифицированного персонала для решения задач, находящихся в сфере ответственности производителя. Каждый сотрудник понимает индивидуальную ответственность, которая документируется. Персонал знает принципы GMP, касающиеся его деятельности, а также проходит первичное и последующее обучение в соответствии с его обязанностями, включая инструктаж по выполнению гигиенических требований.

Общие требования

2.1. 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 ее эффективности. Обязанности любого сотрудника не являются чрезмерными для исключения возможности возникновения рисков для качества продукции.

2.2. 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 2.5. главы 2 настоящего Стандарта и позиция Уполномоченного лица обозначены в структуре управления.

2.3. Обязанности руководящих работников и соответствующие полномочия для их выполнения определяются и прописываются в должностных инструкциях. Их обязанности в случае их отсутствия передают заместителям, обладающим достаточным уровнем квалификации. Обязанности персонала охватывают все стороны GMP, без необоснованного дублирования сфер ответственности.

2.4. Высшее руководство несет основную ответственность за 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 описывает общие намерения и направления деятельности компании, связанные с качеством и обеспечивает постоянную пригодность и эффективность системы управления качеством и соответствие GMP путем участия в анализе со стороны руководства.

Ключевой персонал

2.5. Высшее руководство назначает ключевой руководящий персонал, включая руководителя производства и руководителя подразделения контроля качества, и достаточное количество, но, по крайней мере, одно Уполномоченное лицо, если руководитель производства и (или) руководитель подразделения контроля качества не отвечает за обязанности, предусмотренные для Уполномоченного лица. Ключевой руководящий персонал работает полный рабочий день. Руководители производства и подразделения контроля качества независимы друг от друга. В больших организациях возникает необходимость передать другим сотрудникам отдельные функции, перечисленные в пунктах 2.7, 2.8 и 2.9 главы 2 настоящего Стандарта.

В зависимости от размера и структуры организации отдельно назначается руководитель подразделения обеспечения качества или руководитель подразделения качества. При наличии таких подразделений некоторые их обязанности, описанные в пунктах 2.7, 2.8 и 2.9 главы 2 настоящего Стандарта, будут общими с руководителем контроля качества и руководителем производства, поэтому высшее руководство обеспечивает, чтобы роли, обязанности и полномочия были определены.

2.6. Уполномоченное лицо гарантирует, что каждая производственная серия подверглась полному качественному анализу, количественному анализу, и другим испытаниям или проверкам, необходимым для обеспечения качества лекарственных средств в соответствии с требованиями регистрационного досье.

Уполномоченное лицо перед выпуском любой серии документально подтверждает, что все необходимые операции выполнены, и что каждая серия соответствует установленным требованиям.

Уполномоченное лицо имеет высшее фармацевтическое образование, обучение и стаж работы на производстве не менее 3 лет. Допускается иметь Уполномоченному лицу химическое, химико-технологическое, химико-фармацевтическое, биологическое образование . Уполномоченное лицо входит в штат производителя лекарственных средств и подчиняется непосредственно первому руководителю производителя.

Уполномоченное лицо независимо по своему подчинению руководителям производственных подразделений.

Обязанности Уполномоченного лица передаются только другому Уполномоченному лицу.

2.7. Должностные обязанности руководителя производства включают:

1) обеспечение соответствия производства и хранения продукции утвержденной документации для обеспечения требуемого качества;

2) утверждение инструкций, касающихся производственных операций, и обеспечение их строгого выполнения;

3) обеспечение оценки и подписания производственных документов уполномоченным на это персоналом;

4) обеспечение и гарантия квалификации, содержания, эксплуатации и технического обслуживания помещений и оборудования в своем подразделении;

5) обеспечение и гарантия проведения соответствующей валидации;

6) обеспечение и гарантия проведения необходимого первичного и последующего непрерывного обучения персонала своего подразделения.

2.8. Должностные обязанности руководителя подразделения контроля качества включают:

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 оценки соответствующих записей;

3) утверждение спецификации, 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 гарантия квалификации, содержания, эксплуатации и технического обслуживания помещений и оборудования в своем подразделении;

6) обеспечение и гарантия проведения соответствующей валидации;

7) обеспечение и гарантия проведения необходимого первичного и последующего непрерывного обучения персонала своего подразделения.

2.9. Руководители производства и подразделения контроля качества и, при необходимости, руководитель отдела обеспечения качества или руководитель службы качества имеют некоторые общие или совместно выполняемые обязанности, относящиеся к обеспечению качества продукции, включая в частности, разработку, эффективное внедрение , поддержание и мониторинг системы управления качеством.

Эти обязанности 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 другой связанной с GMP аутсорсинговой деятельности;

8) определение и мониторинг соблюдения условий хранения материалов и продукции;

9) хранение записей;

10) мониторинг соблюдения требований GMP;

11) проверка, расследование и отбор проб или 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 поддержка постоянного улучшения;

13) обеспечение своевременного и эффективного процесса обмена информацией и доведение проблемных вопросов по качеству до руководящего состава соответствующего уровня.

Обучение

2.10. Производитель обеспечивает обучение персонала, должностные обязанности которого предполагают пребывание в производственных и складских зонах или контрольных лабораториях, включая технический и обслуживающий персонал, а также работников, проводящих уборку, а также другого персонала, деятельность которого оказывает влияние на качество продукции.

2.11. Кроме основного обучения, включающего теорию и практику применения системы управления качеством и GMP, каждый принятый на работу работник проходит первичное обучение в соответствии с должностными обязанностями. Производитель проводит последующее непрерывное обучение персонала, периодически оценивая его эффективность на практике. Обучение персонала проводится по программам обучения, утвержденным соответственно руководителем производства, либо руководителем подразделения контроля качества. Производитель хранит записи о проведении обучения.

2.12. Персонал, работающий в зонах, где контаминация представляет опасность, например, в чистых зонах или в зонах, где работают с высоко активными, токсичными, инфицирующими или сенсибилизирующими веществами, проходит специальное обучение.

2.13. Посетители и (или) не прошедшие обучения сотрудники не допускаются в зоны производства и контроля качества. Если это неизбежно, они предварительно проходят инструктаж, в частности, по гигиеническим требованиям к персоналу и использованию защитной одежды. За ними организовывается наблюдение и сопровождение.

2.14. При обучении разъясняются и обсуждаются принципы фармацевтической системы качества, а также меры, улучшающие их понимание и осуществление.

2.15. На предприятии разрабатываются детальные программы по гигиене труда, с учетом особенностей конкретного производства и предусмотрены процедуры, касающиеся здоровья, соблюдения гигиенических правил и одежды персонала. Каждый работник, обязанности которого предполагают пребывание в зонах производства и контроля, понимает и точно соблюдает эти процедуры. Руководство предприятия содействует развитию программ по гигиене, которые обсуждают при обучении.

2.16. Лица, принимаемые на работу, проходят медицинский осмотр. Производитель утверждает инструкции, обеспечивающие его осведомленность о состоянии здоровья персонала, которое влияет на качество продукции. После первичного медицинского осмотра проводятся регулярные последующие медицинские осмотры персонала.

2.17. Производитель предпринимает меры, обеспечивающие недопущение лиц с инфекционными заболеваниями или открытыми повреждениями на открытых участках тела к производству лекарственных средств.

2.18. Лица, входящие в производственные зоны, носят защитную одежду, соответствующую выполняемым в этих зонах операциям.

2.19. В производственных зонах 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 в других местах, которые могут оказать неблагоприятное влияние на качество продукции.

2.20. Необходимо избегать непосредственного контакта рук персонала с открытой продукцией, а также любой частью оборудования, контактирующей с продукцией.

2.21. Персонал обучается правилам мытья рук.

2.22. Специальные требования, относящиеся к производству отдельных видов продукции,

	например, стерильных лекарственных средств, приведены в приложениях к настоящему Стандарту. **Консультанты** 2.23. Консультанты имеют соответствующее образование, подготовку и опыт или любую их комбинацию по вопросам деятельности, для консультирования которой они привлекаются. Ведется их учет с указанием личных данных, адреса проживания, квалификации и вида услуг, предоставляемых этими консультантами.
3.	**Помещения и оборудование**
	Принцип Помещения и оборудование следует располагать, проектировать, строить, оснащать и эксплуатировать 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.
	Помещения. Общие требования 3.1. Производственная среда помещений, учитывая меры по защите производства, представляет минимальный риск контаминации материалов или продукции. 3.2. Проводится тщательное техническое обслуживание помещений, гарантируя, что ремонт и обслуживание не будут представлять никакой опасности для качества продукции. Помещения убираются и, где применимо, дезинфицируются в соответствии с подробными письменными инструкциями. 3.3. Освещение, температура, влажность и вентиляция соответствуют размерам помещения, выполняемым функциям и не оказывает неблагоприятного прямого или косвенного воздействия на лекарственные препараты во время их производства и хранения, на надлежащее функционирование оборудования. 3.4. Помещения проектируются и оснащаются таким образом, чтобы обеспечить максимальную защиту от проникновения в них насекомых или животных. 3.5. 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.
	Производственная зона 3.6. При проектировании и эксплуатации производственных помещений предотвращается перекрестная контаминация для всех лекарственных средств. 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, или соответствующие пределы остаточных количеств, полученные путем токсикологической оценки, не определяются удовлетворительно с помощью валидированного аналитического метода. Дальнейшие указания приведены в главе 5 настоящего Стандарта и при производстве биологических (в том числе иммунобиологических) активных фармацевтических субстанций и лекарственных препаратов для медицинского применения согласно приложению 2 к настоящему Стандарту, при производстве радиофармацевтических лекарственных средств согласно приложению 3 к настоящему Стандарту. 3.7. Планировочные решения помещений соответствуют логической последовательности

производственных операций и требуемым уровням чистоты.

3.8. Планировочные решения рабочих зон и внутрипроизводственных зон хранения обеспечивают 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.

3.9. 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 и трещин на стыках, они не выделяют частиц, а также легко и эффективно очищаются и, при необходимости, дезинфицируются.

3.10. Трубопроводы, осветительные приборы, вентиляционные установки и другие системы обслуживания проектируются и располагаются таким образом, чтобы не было углублений, затрудняющих их очистку. По возможности, доступ к ним для обслуживания осуществляется извне производственных зон.

3.11. Точки подключения к канализационным стокам соответствуют по размерам и оборудуются устройствами для предотвращения обратного потока. По возможности следует избегать открытых сливных желобов, но если они необходимы, то они неглубокие для облегчения очистки и дезинфекции.

3.12. Производственные зоны следует эффективно вентилировать, в них имеются средства для контроля параметров воздуха, включая температуру и, где необходимо, влажность и фильтрацию, соответствующие обрабатываемой продукции, проводимым операциям и производственной зоне.

3.13. Взвешивание исходного сырья осуществляется в отдельном, предназначенном для этого помещении.

3.14. В тех случаях, когда происходит образование пыли: во время отбора проб, взвешивания, смешивания и производственных операций, упаковки сухой продукции и др. принимаются специальные меры предосторожности в целях предупреждения перекрестной контаминации и облегчения очистки.

3.15. Помещения для упаковки лекарственных препаратов специально проектируются и располагаются таким образом, чтобы избежать перепутывания или перекрестной контаминации.

3.16. Производственные зоны хорошо освещаются, особенно там, где проводится постоянный визуальный контроль.

3.17. Контроль в процессе производства проводят в производственной зоне, если это не создает риска для технологического процесса.

Складские зоны

3.18. Складские зоны достаточно вместительные для обеспечения упорядочения хранения 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.

3.19. При проектировании и оснащении складских зон следует предусматривать надлежащие условия хранения. В частности, они являются чистыми и сухими, в них поддерживается требуемая температура. Если требуются специальные условия хранения, например, температура, влажность, то их обеспечивают, проверяют и осуществляют их мониторинг.

3.20. В местах приемки и отгрузки обеспечивается защита сырья, материалов и продукции от воздействия погодных условий. Зоны приемки проектируются и оборудуются так, чтобы тару с поступающим сырьем и материалами перед складированием при необходимости очищать.

3.21. Если режим карантина обеспечивается хранением продукции в раздельных зонах, то эти зоны четко обозначаются, а доступ в них разрешен персоналу, имеющему на это

право. Любая другая система, заменяющая физический карантин, обеспечивает эквивалентную безопасность.

3.22. Имеется 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.

3.23. Для хранения отклоненных, отозванных или возвращенных сырья, материалов или продукции предусматриваются изолированные зоны.

3.24. Высоко активные вещества и лекарственные препараты хранятся в безопасных и защищенных зонах.

3.25. Следует уделять особое внимание безопасному и надежному хранению печатных упаковочных материалов, так как они считаются критическими для обеспечения соответствия лекарственного препарата установленным требованиям.

Зоны контроля качества

3.26. Лаборатории контроля качества отделяются от производственных зон. Это особенно важно для лабораторий по контролю биологических и микробиологических лекарственных препаратов и радиоизотопов, которые отделяются друг от друга.

3.27. Контрольные лаборатории проектируются таким образом, чтобы соответствовать требованиям к проводимым в них работам. Во избежание перепутывания и перекрестной контаминации они имеют достаточную площадь. Выделяются соответствующие и подходящие площади для хранения образцов и записей.

3.28. Для чувствительных приборов, нуждающихся в защите от вибрации, электромагнитных полей, влажности воздуха и т.д., предусматриваются отдельные комнаты.

3.29. Особые требования предъявляются к лабораториям, в которых проводятся работы со специфическими веществами, например, биологическими или радиоактивными материалами.

Вспомогательные зоны

3.30. Комнаты отдыха и приема пищи отделяются от других зон.

3.31. 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.

3.32. Мастерские, по возможности, отделяются 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.

3.33. Вивария хорошо изолируются от других зон, имеют отдельный вход - доступ к животным и отдельные системы воздухоподготовки.

Оборудование

3.34. Конструкция, монтаж и порядок технического обслуживания производственного оборудования соответствуют его назначению.

3.35. Работы по ремонту и техническому обслуживанию оборудования не представляют никакой опасности для качества продукции.

3.36. Конструкция производственного оборудования легко и тщательно очищается. Очистку проводят в соответствии с подробными письменными инструкциями; оборудование хранят только в чистом и сухом состоянии.

3.37. Инвентарь для мытья и очистки выбирают и используют так, чтобы он не стал источником контаминации.

3.38. Оборудование устанавливается таким образом, чтобы не допускать возникновение какого-либо риска ошибок или контаминацию.

3.39. Производственное оборудование не представляет никакой опасности для продукции . Части производственного оборудования, контактирующие с продукцией, не вступают с ней в реакцию, не выделяют или не абсорбируют вещества в такой степени, чтобы это могло повлиять на качество продукции и создавать, таким образом, какую-либо опасность.

3.40. Точность и рабочий диапазон весов и других средств измерений соответствуют производственным и контрольным операциям, в которых они используются.

3.41. Калибровка и поверка весов и других средств измерений, регистрирующих и

контрольных приборов проводится с определенной периодичностью соответствующими методами. Записи таких испытаний оформляются и сохраняются.

3.42. Стационарные трубопроводы имеют четкую маркировку с указанием проходящих по ним веществ и, если требуется, направления потока.

3.43. Трубопроводы для воды очищенной, воды для инъекций, дистиллированной, деионизированной и, при необходимости, другой воды подвергают санитарной обработке в соответствии с письменными инструкциями, в которых указываются пределы микробной контаминации и принимаемые меры в случае их превышения.

3.44. Неисправное оборудование, по возможности, удаляется из производственных зон и зон контроля качества или, по крайней мере, четко маркируется как неисправное.

4. Документация

Принцип

Надлежащая документация составляет неотъемлемую часть системы обеспечения качества и является ключевым элементом работы в соответствии с настоящим Стандартом. В системе управления качеством производителя устанавливаются различные виды используемой документации и носителей информации. Документация существует в различных формах, в том числе на бумажном, электронном или фотографическом носителях. Главной целью применяемой системы документации является создание, управление, контроль и регистрация всей деятельности, которая непосредственно или опосредовано влияет 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 два основных вида документации для выполнения требований настоящего Стандарта и регистрации их соблюдения: регламентирующий – инструкции, указания, требования и регистрирующий – записи, отчеты. Применяется соответствующая надлежащая практика документального оформления в зависимости от вида документа.

Внедряется соответствующий контроль для обеспечения точности, целостности, доступности и четкости документов. Регламентирующие документы доступны в письменном виде и не содержат ошибок. Понятие «в письменном виде» означает записанный или задокументированный на носителях информации, с которых данные получают в читаемой форме.

GMP документация

Досье производственной площадки - документ, в котором описана деятельность производителя, имеющая отношение к настоящему Стандарту.

Типы регламентирующих документов или руководства и требования:

Спецификации - документы, содержащие подробные требования, которым соответствуют исходные, упаковочные материалы и 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 них содержатся все инструкции по осуществлению технологических процессов, упаковке, отбору проб и проведению испытаний. Где применимо, указываются все точки контроля в процессе производства, а также используемые процессно-аналитические технологии вместе с критериями приемлемости.

Процедуры или стандартные операционные процедуры (далее - СОПы) - документы, содержащие требования по выполнению определенных операций.

Протоколы - документы, содержащие требования по проведению и регистрации отдельных операций.

Технические соглашения - соглашения, заключенные между заказчиками и исполнителями относительно работ, которые выполняются сторонними организациями – по аутсорсингу.

Типы регистрирующих документов: записи и отчеты:

Записи - свидетельства, подтверждающие выполнение различных действий для доказательства соответствия инструкциям, например, мероприятий, происшествий, расследований; для произведенных серий - содержащие историю каждой серии продукции, включая ее реализацию. Записи содержат исходные данные, используемые для формирования других записей. В случае электронных записей, используемые данные в качестве исходных определяют установленные пользователи. Все данные, на которых основываются решения по качеству, определяются в качестве исходных данных. Записи, относящиеся к конкретной серии, собирают 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.

Отчеты - документы, сопровождающие выполнение конкретных заданий, проектов или расследований вместе с результатами, выводами и рекомендациями.

Управление документацией

4.1. Устанавливаются и соблюдаются все виды документов. Требования применяются в равной мере ко всем формам документов на различных видах носителей информации. Ведется понятная, надлежащим образом документально оформленная, валидированная и адекватно контролируемая комплексная система документации. Допускается ведение документов в смешанных формах, например, некоторые элементы в электронном виде, а другие - на бумажном носителе. Устанавливается взаимосвязь и средства управления в отношении оригиналов документов, официальных копий, обработки данных и записей, как для смешанных, так и для однотипных систем. Внедряются соответствующие средства управления в отношении электронных документов, таких как шаблоны, формы и первичные документы. Предпринимаются соответствующие меры контроля для обеспечения целостности записей в течение срока хранения.

4.2. Документы тщательно разрабатываются, подготавливаются, согласовываются и распространяются. 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 внесение каких-либо ошибок при копировании.

4.3. Регламентирующие документы утверждаются и подписываются лицами, имеющими право подписи, с указанием даты. Содержание документов является однозначным, документы имеют уникальную идентификацию. Определяется дата введения в действие.

4.4. Регламентирующие документы имеют логичную структуру, обеспечивающие простоту их проверки. Стиль изложения документов соответствует их предполагаемому использованию . Стандартные операционные процедуры, рабочие инструкции и методики написаны в форме, предполагающей обязательность их выполнения.

4.5. Документы в рамках системы управления качеством следует регулярно пересматривать и актуализировать, необходимо исключить использование устаревших версий .

4.6. Документы не оформляются в рукописном виде. Если в документы предусмотрено рукописное внесение данных, то предусматривается достаточно места для таких записей.

Правила надлежащего документального оформления

4.7. Рукописные записи делаются четко и разборчиво так, чтобы внесенные данные нельзя было удалить.

4.8. Записи следует вести при выполнении каждого действия и таким образом, чтобы проследить всю значимую деятельность, касающуюся производства лекарственных препаратов .

4.9. Любое изменение, вносимое в документ, подписывается и датируется; изменение дает возможность прочтения первоначальной информации. Где применимо, указывается причина изменения.

Хранение документов

4.10. Четко определяется, какая запись касается каждого вида производственной деятельности, и где она находится. Обеспечиваются надежные меры контроля, валидированные в соответствующих случаях, для обеспечения целостности записи на протяжении срока хранения.

4.11. Особые требования предъявляются к документации серии, которую хранят в течение одного года после окончания срока годности этой серии или не менее пяти 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, пять лет после окончания или официального прекращения последних клинических исследований, в которых использовали эту серию. В законодательных требованиях к специфическим видам лекарственных препаратов, например, к высокотехнологичным лекарственным препаратам для наиболее современных видов лечения устанавливаются более длительные периоды хранения определенных документов.

4.12. Для других видов документации срок хранения зависит от видов деятельности, которую эта документация сопровождает. Критическую документацию, включая исходные данные, например, касающиеся валидации или стабильности, подтверждающие информацию регистрационного досье, хранят на протяжении срока действия регистрационного удостоверения. Допустимо удалять определенную документацию, например, исходные данные, сопровождающие отчеты по валидации или стабильности, если данные заменены полным комплектом новых данных. Обоснование таких действий оформляется документально, учитываются требования к хранению документации серии, например, в случае данных по валидации процесса сопровождающие исходные данные хранятся, по крайней мере, такое же время, как и документация на все серии, для которых разрешение на выпуск подтверждено данными этих валидационных исследований.

В следующих подразделах приведены примеры необходимых документов. В системе управления качеством описываются все документы, необходимые для гарантии качества продукции и безопасности пациентов.

Спецификации

4.13. Имеются в наличии соответствующим образом утвержденные спецификации на исходные и упаковочные материалы и готовую продукцию с указанием даты.

Спецификации на исходные и упаковочные материалы

4.14. Спецификации на исходные материалы, первичные или печатные упаковочные материалы содержат следующее:

1) описание материалов, включающее:

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

4.15. Спецификации на промежуточную и нерасфасованную продукцию имеются в наличии для критических стадий или при ее приобретении и отгрузке. Эти спецификации являются аналогичными спецификациям, соответственно, либо на исходное сырье, либо на готовую продукцию.

Спецификации на готовую продукцию

4.16. Спецификации на готовую продукцию содержат следующие данные:

1) наименование лекарственного препарата и код при необходимости;

2) состав или ссылку на соответствующий документ;
3) описание лекарственной формы и подробные сведения об упаковке;
4) инструкции по отбору проб и проведению испытаний или ссылку 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.

Производственная рецептура и технологические инструкции

На каждый производимый лекарственный препарат и каждый размер серии имеются утвержденные письменные производственная рецептура и технологические инструкции.

4.17. Производственная рецептура включает:

1) наименование лекарственного препарата со ссылкой на код в соответствии со спецификацией (если применимо);
2) описание лекарственной формы, дозировку препарата и размера серии;
3) перечень всех исходных материалов, которые будут использоваться, с указанием количества каждого; также указывается любое вещество, которое может исчезнуть в ходе технологического процесса;
4) ожидаемый выход готовой продукции с указанием допустимых пределов и выходы соответствующих промежуточных продуктов, где это возможно.

4.18. Технологические инструкции содержат:

1) данные о месте осуществления процесса и об основном оборудовании, которое при этом используется;
2) методы или ссылки на методы, которые используются 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) при необходимости, требования к хранению нерасфасованной продукции, включая тару , маркировку и специальные условия хранения, где это требуется;
7) все подлежащие соблюдению особые меры предосторожности.

Инструкции по упаковке

4.19. Для каждого лекарственного препарата, размера и типа упаковки в наличии имеются инструкции по упаковке. Они включают следующие сведения или содержат 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 копию 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, а также по проверке чистоты оборудования и его готовности

к следующему процессу;

7) подлежащие соблюдению специальные меры предосторожности, включая тщательную проверку зоны упаковки и оборудования, гарантирующие очистку упаковочной линии перед началом работы;

8) описание процесса упаковки со всеми основными вспомогательными операциями и используемым оборудованием;

9) подробное описание контроля в процессе производства с указаниями по отбору проб и допустимых пределов.

Дополнительно разрабатываются другие документы, конкретизирующие положения, производственная рецептура и технологические инструкции.

Записи по производству серии

4.20. 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, а также основных промежуточных стадий;

3) фамилию(и) оператора(ов) каждой основной технологической операции и, при необходимости, лица, проверившего каждую из этих операций;

4) 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;

5) сведения о любой относящейся к делу технологической операции или любом действии, а также об основном использованном оборудовании;

6) записи по контролю в процессе производства с указанием исполнителей и полученных результатов;

7) выход продукции на различных стадиях производства;

8) подробные сведения об особых проблемах, с подписанным разрешением на любое отклонение от технологических инструкций;

9) подпись лица, ответственного за технологический процесс, с указанием даты.

В том случае, если валидированный процесс подвергается постоянному мониторингу и контролю, автоматически создаваемые отчеты ограничиваются кратким резюме о соответствии и отчетами об отклонениях от спецификации.

Записи по упаковке серии

4.21. На каждую произведенную серию или часть серии сохраняются 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) дату (даты) и время проведения операций по упаковке;

3) фамилию(и) оператора(ов) каждой основной технологической операции, при необходимости, лица, проверившего каждую из этих операций;

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) подробные сведения об особых проблемах или необычных происшествиях с подписанным разрешением на любое отклонение от инструкций по упаковке;

8) количество и ссылку 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. Надежный электронный контроль в процессе упаковки является основанием не включения такой информации.

9) подпись лица, ответственного за процесс упаковки, с указанием даты.

Процедуры и записи

Приемка

4.22. 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 имеются письменные процедуры и подтверждающие записи.

4.23. Записи по приемке содержат:

1) наименование материала в накладной и на таре;

2) внутризаводское наименование и (или) код материала;

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.

4.24. В наличии имеются письменные процедуры по внутризаводской маркировке, карантину и хранению исходных, упаковочных и других материалов.

Отбор проб

4.25. В наличии имеются 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.

Проведение испытаний

4.26. В наличии имеются письменные методики испытания образцов материалов и продукции на различных стадиях производства, с указанием используемых методов и оборудования. Проведенные испытания оформляются документально.

Прочее

4.27. Имеются письменные процедуры, устанавливающие порядок выпуска и отклонения материалов и продукции, в частности, выдачи Уполномоченным лицом разрешения на выпуск готовой продукции. Все записи доступны Уполномоченному лицу. Внедряется система для обозначения специальных наблюдений и любых изменений в отношении критических данных.

4.28. Ведутся и сохраняются записи по реализации каждой серии продукции в целях облегчения отзыва этой серии.

4.29. В наличии имеются письменно изложенные политики, принципы, процедуры, планы, протоколы, отчеты и относящиеся к ним записи предпринятых действий или сделанных заключений, где применимо, в отношении:

валидации и квалификации процессов, оборудования и систем;

монтажа и калибровки оборудования;

переноса технологий;

технического обслуживания, очистки и дезинфекции;

персонала, включая списки лиц с образцами подписей, обучение правилам GMP и техническим вопросам, переодеванию и гигиеническим требованиям, а также проверку эффективности обучения;

мониторинга производственной среды;

мероприятий, направленных на осуществление контроля появления и распространения вредителей;

претензий;

отзывов продукции;

возвратов продукции;

контроля изменений;
расследования отклонений и несоответствий;
внутреннего аудита качества или соответствия требованиям GMP;
обобщение записей при необходимости;
аудита поставщиков.

4.30. В наличии имеются четкие инструкции по эксплуатации основных единиц производственного и контрольно-аналитического оборудования.

4.31. Ведутся регистрационные журналы для наиболее важного или критического технологического и контрольно-аналитического оборудования, а также для помещений, где производилась продукция. В этих журналах следует регистрировать 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.

4.32. Следует вести учет документов в рамках системы управления качеством.

5. Производство

Принцип

Технологические операции осуществляются по четко установленным процедурам; они отвечают настоящему Стандарту для получения продукции требуемого качества и соответствуют лицензии на производство и регистрационному досье.

Общие требования

5.1. Производственный процесс осуществляется и контролируется квалифицированным персоналом.

5.2. Все действия, проводимые с материалами и продукцией, такие как приемка и карантин, отбор проб, хранение, маркировка, выдача в производство, технологический процесс, упаковка и реализация, осуществляются согласно письменным процедурам или инструкциям и оформляются документально.

5.3. Все поступающие материалы проверяются, чтобы гарантировать, что поставка соответствует заказу. Тара очищается при необходимости и маркируется с указанием требуемой информации.

5.4. Факты повреждения тары и упаковки и любые другие проблемы, которые неблагоприятно влияют на качество материалов, расследуются, оформляются документально, а информация о них направляется в подразделения контроля качества.

5.5. Поступающие материалы и произведенная готовая продукция немедленно помещаются в карантин, действующий по принципу раздельного хранения или за счет организационных мер, и содержатся в нем до получения разрешения на использование или реализацию.

5.6. Приемку закупаемых промежуточной и нерасфасованной продукции проводят в соответствии с правилами, действующими для исходных материалов.

5.7. Все материалы и продукцию хранят в соответствующих условиях, установленных производителем, в определенном порядке, обеспечивающем разделение по сериям и установленную очередность использования складских запасов.

5.8. Проводят проверки выходов и материального баланса, чтобы убедиться в отсутствии расхождений с допустимыми пределами.

5.9. Не допускается одновременное или последовательное проведение операций с различными продуктами в одном и том же помещении за исключением тех случаев, когда не существует риска перепутывания или перекрестной контаминации.

5.10. Продукция и материалы защищаются от микробной и другой контаминации на всех стадиях производства.

5.11. При работе с сухими материалами и продукцией принимают особые меры предосторожности по предотвращению образования и распространения пыли. Это особенно важно при работе с высоко активными и сенсибилизирующими веществами.

5.12. В течение всего времени процесса производства 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 где применимо их дозировки и номера серии. Там, где это приемлемо, такая маркировка указывает стадию технологического процесса.

5.13. Форма этикеток, прикрепляемых к контейнерам, оборудованию или помещениям, устанавливаются предприятием и обеспечивает четкое и однозначное толкование. В дополнение к информации на этикетках для указания статуса используют цвета, например: в карантине, принято, отклонено, чистое и др.

5.14. Контролируют правильность соединения трубопроводов и других частей оборудования, применяемых для транспортирования продукции из одной зоны в другую.

5.15. Не допускаются любые отклонения от инструкций или процедур. Если произошло отклонение от них, то оно письменно санкционируется лицом, имеющим соответствующие полномочия, с привлечением при необходимости подразделения контроля качества.

5.16. В производственные помещения входит только персонал, имеющий право доступа в них.

Предотвращение перекрестной контаминации при производстве

5.17. Производство продукции не лекарственного назначения не осуществляется в помещениях и на оборудовании, предназначенных для производства лекарственных средств, но, если это обосновано, разрешается в случае, если принимаются меры по предотвращению перекрестной контаминации лекарственных средств. Производство и (или) хранение технических ядов, таких как пестициды, кроме случаев, когда они используются для производства лекарственных средств и гербициды, недопустимо в помещениях, используемых для производства и (или) хранения лекарственных средств.

5.18. Контаминация исходных материалов или продукции другими исходными материалами или продукцией предотвращается. Рриск 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, оценивается. 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.

Контаминация любой продукции представляет риск для безопасности пациентов в зависимости от характера и степени контаминации.

5.19. Перекрестную контаминацию предотвращают за счет правильного проекта помещений и оборудования, как описано в главе 3 части I 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.

5.20. Для оценки и контроля риска перекрестной контаминации производимой продукции используется процесс управления рисками для качества, включая оценку активности и токсикологическую оценку. Следует принять во внимание такие факторы, как дизайн или проект и использование помещений и оборудования, потоки персонала и материалов, микробиологический контроль, физико-химические характеристики активных веществ, характеристики 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 выделяются для конкретного лекарственного средства или группы лекарственных средств. Уровень выделения варьирует от специально выделенных частей, контактирующих с продуктом, до выделения всего производства. Приемлема локализация производственной деятельности в выделенных автономных производственных зонах на многоцелевом участке, где это оправдано.

5.21. Результаты процесса управления рисками для качества становятся основой для определения уровня технических и организационных мер, необходимых для контроля рисков перекрестной контаминации. Эти меры включают следующее:

Технические меры:

1) выделенные производства: помещения и оборудование;

2) автономные производственные площади, имеющие отдельное технологическое оборудование и отдельные системы вентиляции и кондиционирования воздуха. Изолируются определенные вспомогательные системы от тех, которые используются в других зонах;

3) дизайн производственного процесса, помещений и оборудования, позволяющие свести к минимуму возможность перекрестной контаминации в процессе обработки, эксплуатации, технического обслуживания и очистки;

4) использование «закрытых систем» для обработки и передачи материала или 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, выделение частей, контактирующих с продуктом, или выделение отдельных частей, которые труднее всего очищать, выделение 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) для общих зон очистки разделение зон мойки оборудования, сушки и хранения.

Организационные меры:

1) выделение всего производства или автономных производственных площадей на основе кампаний, выделение с разделением во времени, с последующей очисткой с валидированной результативностью;

2) хранение специальной защитной одежды внутри зон, где обрабатываются продукты с высоким риском перекрестной контаминации;

3) верификацию очистки после кампании каждого продукта рассматривают как инструмент обнаружения продуктов, представляющих высокий риск в поддержку подтверждения эффективности подхода, основанного на управлении рисками для качества;

4) в зависимости от риска контаминации верификация очистки поверхностей, не контактирующих с продукцией, и мониторинг воздуха в производственной зоне и (или) прилегающих зонах, чтобы продемонстрировать эффективность мер против контаминации взвешенными частицами или контаминации путем механического переноса;

5) специальные меры по обращению с отходами, с загрязненными промывными водами и с загрязненной одеждой;

6) регистрация случаев проливания и рассыпания, инцидентов или отклонений от процедур;

7) разработка процессов очистки для помещений и оборудования таким образом, чтобы процессы очистки сами по себе не представляли риска перекрестной контаминации;

8) 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;

9) использование общих зон очистки по принципу кампаний;

10) надзор за поведением персонала для обеспечения эффективности обучения и соответствия надлежащим мероприятиям процедурного контроля.

5.22. Мероприятия по предотвращению перекрестной контаминации и их эффективность периодически проверяются в соответствии с установленными процедурами.

Валидация

5.23. Мероприятия по валидации подкрепляют настоящий Стандарт, их проводят в соответствии со стандартными операционными процедурами. Результаты и заключения оформляются документально.

5.24. При введении новой производственной рецептуры или нового метода производства доказывается их пригодность для серийного производства. Доказывается, что данный процесс при использовании предусмотренных материалов и оборудования позволяет постоянно производить продукцию требуемого качества.

5.25. Существенные изменения производственного процесса, включая любое изменение оборудования или исходных и упаковочных материалов, которое влияют на качество продукции и (или) воспроизводимость процесса, проходят валидацию.

5.26. Процессы и процедуры подвергают периодической ревалидации (повторной валидации) для гарантии того, что они остаются пригодными для достижения определенных результатов.

Исходные материалы

5.27. В рамках фармацевтической системы качества документируются выбор, квалификация, утверждение и поддержание статуса поставщиков исходных материалов наряду с закупками и приемкой. Уровень контроля устанавливается с учетом источника их происхождения, производственного процесса, сложности цепи поставок и конечного назначения материала в лекарственном средстве. Для каждого утвержденного поставщика или материала в наличии имеются подтверждающие свидетельства. Персонал, вовлеченный в эту деятельность, имеет актуальные знания о поставщиках, цепях поставок и связанных с ними рисках. Исходные материалы по возможности приобретают непосредственно у его производителя.

5.28. Требования к качеству исходных материалов, установленные производителем лекарственного препарата, обсуждаются и согласовываются 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 фиксируются в официальных соглашениях по качеству или в спецификациях.

5.29. Для утверждения и поддержания статуса поставщиков активных фармацевтических субстанций и вспомогательных веществ требуется следующее:

Активные фармацевтические субстанции:

устанавливается прослеживаемая цепь поставок. Связанные с цепью поставок риски подвергаются формальной оценке и периодической проверке, начиная от исходных материалов для активной фармацевтической субстанции до готового лекарственного препарата. Существуют соответствующие меры по снижению степени риска в отношении качества фармацевтической субстанции.

У производителя или импортера лекарственного средства имеются в наличии и сохраняются записи о прослеживаемости каждой цепи поставок.

Для подтверждения их соответствия требованиям GMP и надлежащей дистрибьюторской практики проводятся аудиты производителей и дистрибьюторов фармацевтических субстанций . Держатель лицензии на производство лекарственного препарата проверяет соблюдение таких требований самостоятельно либо через лицо, действующее от его имени по контракту .

Для обеспечения полной и ясной оценки соблюдения требований GMP аудиты имеют соответствующую продолжительность и область аудита, уделяется внимание источникам потенциальной перекрестной контаминации от других материалов, используемых на производственной площадке. Отчет полностью отражает все, что было сделано, и четко определяет любые обнаруженные в результате аудита недостатки. Осуществляются все необходимые корректирующие и предупреждающие действия.

Последующие аудиты проводятся с установленной на основе анализа рисков периодичностью для обеспечения соблюдения стандартов и дальнейшего использования утвержденной цепи поставок.

Вспомогательные вещества:

вспомогательные вещества и поставщики вспомогательных веществ контролируются на

основе результатов формализованной системы оценки рисков для качества.

5.30. В каждой поставке исходных материалов тара проверяется на целостность упаковки, в том числе целостность пломб, а также на соответствие сведений, указанных в накладной, этикеткам поставщика и утвержденной производителем и поставщиком информации , одобренной производителем лекарственного препарата. Приемочные проверки документируются.

5.31. Если одна поставка материала состоит из различных серий, то каждую серию необходимо рассматривать как отдельную в отношении отбора проб, проведения испытания и выдачи разрешения на использование.

5.32. Находящиеся в складской зоне исходные материалы соответствующим образом маркируются согласно пункта 5.13 части I настоящего Стандарта. Этикетки содержат следующую информацию:

присвоенное наименование продукции и при необходимости внутризаводской код;

номер серии, присвоенный при получении;

статус содержимого, где применимо, например, в карантине, на испытании, разрешено, отклонено;

срок годности или дату, после которой требуется повторный контроль, где применимо.

Если используются полностью компьютеризированные системы хранения, то вышеуказанная информация не обязательно содержится на этикетке в читаемой форме.

5.33. Имеются соответствующие процедуры или меры, гарантирующие подлинность содержимого каждой тары исходных материалов. Тара, из которой были отобраны пробы маркируется согласно пункта 6.13 части I настоящего Стандарта.

5.34. Следует использовать только те исходные материалы, которые разрешены подразделением контроля качества, и срок годности которых не истек.

5.35. Производители готовой продукции несут ответственность за все испытания исходных материалов, которые указаны в регистрационном досье. Производители готовой продукции используют частично или полностью результаты испытаний утвержденного производителя исходных материалов, но как минимум выполняют испытание на подлинность каждой серии, проведя отбор проб исходных и упаковочных материалов согласно приложению 8 к настоящему Стандарту. Испытания исходного сырья на подлинность выполняются в соответствии с методами и спецификациями соответствующего регистрационного досье.

5.36. Обоснование передачи испытаний для исполнения сторонней организацией оформляется документально с соблюдением следующих требований:

1) уделяется внимание контролю за распределением - транспортированием, оптовой реализацией, хранением и поставков 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 самостоятельно или через третьих лиц проводит аудиты площадки (площадок), осуществляющих испытания исходных материалов, в том числе отбор проб, с периодичностью, определенной с учетом рисков;

3) сертификат анализа, предоставленный производителем или поставщиком исходных материалов, подписывается назначенным лицом с соответствующей квалификацией и опытом. Подпись гарантирует, что каждая серия проверена на соответствие согласованным спецификациям исходных материалов, если только такое свидетельство не предоставляется отдельно;

4) до сокращения внутренних испытаний производитель лекарственного препарата имеет соответствующий опыт работы с производителем исходных материалов, включая опыт работы через поставщика, включая оценку ранее полученных серий и историю их соответствия. Рассматриваются любые значительные изменения в процессах производства или испытаний;

5) производитель лекарственного препарата выполняет 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 эти испытания выявят любые расхождения, то проводится расследование и

принимаются соответствующие меры. Сертификаты анализа поставщика или производителя исходных материалов не принимаются до тех пор, пока эти меры не будут завершены.

5.37. 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.

5.38. Каждый выданный материал, его масса или объем подвергаются независимой проверке с записью результатов.

5.39. Исходные материалы, выданные для каждой серии, хранятся в одном месте и отчетливо маркируются.

Технологические операции: промежуточная и нерасфасованная продукция

5.40. 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.

5.41. Промежуточную и нерасфасованную продукцию хранят в надлежащих условиях.

5.42. Критические процессы проходят валидацию, указанную в пунктах 5.23 - 5.26 части I настоящего Стандарта.

5.43. Проводится и оформляется документально весь необходимый контроль в процессе производства и контроль производственной среды.

5.44. Любое существенное отклонение от ожидаемого выхода продукции оформляется документально и расследуется.

Упаковочные материалы

5.45. Закупке и контролю первичных и печатных упаковочных материалов, а также обращению с ними следует уделять такое же внимание, как и исходным материалам.

5.46. Особое внимание следует уделять печатным материалам. Их следует хранить в безопасных 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 выдается только специально назначенными лицами в соответствии с утвержденной и документально оформленной процедурой.

5.47. Каждой поставке или серии первичных или печатных упаковочных материалов присваивается идентификационный номер или идентификационный знак.

5.48. Просроченные или непригодные к использованию печатные или первичные упаковочные материалы уничтожаются с последующим документальным оформлением.

Операции по упаковке

5.49. 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.

5.50. 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.

5.51. Наименование и номер серии упаковываемой продукции указываются на каждом упаковочном месте или линии.

5.52. При поступлении продукции и упаковочных материалов на участок упаковки следует проверить их количество, идентичность и соответствие инструкциям по упаковке.

5.53. Материалы первичной упаковки чистые до начала операции наполнения. Уделяется внимание предотвращению и устранению любой контаминации, такой как осколки стекла и металлические частицы.

5.54. Маркировку осуществляют немедленно после фасовки и укупорки. Если это не

происходит, то принимаются необходимые меры, гарантирующие, что не произойдет перепутывания или ошибочной маркировки.

5.54. Правильность выполнения любых печатных операций, осуществляемых либо как отдельная технологическая операция, либо в процессе упаковки, тщательно контролируется и оформляется документально. Особое внимание уделяется ручной маркировке, которую регулярно перепроверяют.

5.56. 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.

5.57. Проводят проверки, гарантирующие, что все электронные устройства считывания кода, счетчики этикеток и аналогичные устройства работают правильно.

5.58. Маркировка упаковочных материалов, нанесенная с помощью печати или методом тиснения, отчетлива и устойчива к выцветанию или стиранию.

5.59. При контроле процесса упаковки продукции на линии проверяется, 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, повторно на линию не возвращаются.

5.60. 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 хранится в установленном порядке.

5.61. При существенном или необычном расхождении, установленном во время составления баланса между количеством нерасфасованной продукции, печатного упаковочного материала и числом произведенных единиц готовой продукции, проводится расследование и устанавливается причина этого расхождения до выдачи разрешения на выпуск.

5.62. 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.

Готовая продукция

5.63. До выдачи разрешения на выпуск готовая продукция содержится в карантине в условиях, установленных производителем.

5.64. До момента получения разрешения на выпуск проводится оценка готовой продукции и документации, порядок которой приведен в главе 6 настоящего Стандарта.

5.65. После выдачи разрешения на выпуск готовая продукция хранится как пригодный для реализации запас в условиях, установленных производителем.

Отклоненные, повторно использованные и возвращенные материалы и продукция

5.66. Отклоненные материалы и продукция имеют четкую маркировку и хранятся раздельно в зонах с ограниченным доступом. Они возвращаются поставщику, перерабатываются, если это допустимо или уничтожаются. Любые выполненные действия оформляются документально и утверждаются лицами, имеющими соответствующие полномочия.

5.67. 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.

5.68. Повторное использование всей серии или части ранее произведенных серий соответствующего качества путем объединения с серией такой же продукции на

определенной стадии производства, санкционируется заранее. 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.

5.69. Необходимость дополнительного контроля любой готовой продукции, прошедшей переработку, или продукции, в которую была включена повторно использованная продукция, определяет подразделение контроля качества.

5.70. 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 принимается только после критической оценки, проведенной подразделением контроля качества в соответствии с письменной процедурой. При этом учитывается характер продукции, ее предыстория 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.

Нехватка продукции в связи с производственными затруднениями

5.71. Производитель сообщает держателю регистрационного удостоверения о любых затруднениях в производственных операциях, которые приводят к необычному ограничению поставки. Сообщение осуществляется своевременно для облегчения уведомления об ограничениях поставки со стороны держателя регистрационного удостоверения, направляемого в адрес соответствующих компетентных органов. Такое уведомление осуществляется согласно правовым обязательствам держателя регистрационного удостоверения. Держатель регистрационного удостоверения лекарственного препарата обеспечивает соответствующую и бесперебойную поставку лекарственного препарата в аптеки или лицам, уполномоченным на поставку лекарственных препаратов. Держатель регистрационного удостоверения извещается своевременно в случае затруднений в производственных процессах, которые приводят к ограничениям поставки лекарственного препарата.

6. Контроль качества

Принцип

Настоящий раздел рассматривается в сочетании со всеми соответствующими разделами 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, а 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.

Общие требования

6.1. Каждый производитель имеет подразделение контроля качества, независимое от других подразделений и отделов. Руководитель этого подразделения имеет соответствующую квалификацию и опыт, в его распоряжении имеются одна или несколько контрольных лабораторий. Подразделение обеспечивается достаточными ресурсами для обеспечения эффективности и соответствующего выполнения мероприятий контроля качества.

6.2. Основные обязанности руководителя подразделения контроля качества обобщены в главе 2 части 1 настоящего Стандарта. Подразделение контроля качества в целом имеет также и другие обязанности, такие как разработка, валидация и обеспечение выполнения

всех процедур по контролю качества, наблюдение за контрольными и (или) архивными образцами материалов и продукции в соответствующих случаях, обеспечение правильности маркировки упаковок с материалами и продукцией, мониторинг стабильности продукции, участие в расследовании претензий в отношении качества продукции и т.д. Все эти операции осуществляют в соответствии с документированными процедурами и при необходимости их результаты оформляют документально.

6.3. Оценка готовой продукции охватывает все относящиеся к ней факторы, включая условия производства, результаты испытаний в процессе производства, обзор производственной документации, включая документацию по упаковыванию, соответствие спецификациям на готовую продукцию и проверку окончательной упаковки.

6.4. Персонал подразделения контроля качества имеет доступ в производственные зоны для осуществления отбора проб и при необходимости соответствующего расследования.

Надлежащая лабораторная практика контроля качества

6.5. Помещения и оборудование контрольных лабораторий отвечают общим и специфическим требованиям к зонам контроля качества, приведенным в главе 3 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 организована таким образом, что сводит к минимуму риск перекрестного загрязнения.

6.6. Персонал, помещения и оборудование лабораторий соответствует задачам, обусловленным характером и объемом производственных операций. В ряде случаев возможным является использование внешних лабораторий при условии выполнения ими требований, представленных в главе 7 настоящего Стандарта, и это отмечается в записях по контролю качества.

Документация

6.7. Документация лабораторий соответствует требованиям, изложенным в главе 4 настоящего Стандарта. Основная часть этой документации относится к контролю качества. В подразделении контроля качества имеется 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, выходящих за пределы спецификаций и тенденций ;

5) аналитические отчеты и (или) сертификаты анализа или другие документы, подтверждающие качество;

6) данные мониторинга производственной среды: воздуха, воды, других технологических сред, где они требуются;

7) записи по валидации методик испытаний, где применимо.

6.8. Любую документацию по контролю качества, связанную с досье на серию лекарственного средства, хранят в соответствии с требованиями к сохранению документации серии, приведенными в главе 4 настоящего Стандарта.

6.9. Для некоторых видов данных, например, результатов испытаний, выходов, контроля производственной среды и др. записи ведутся способом, позволяющим проводить оценку существующих тенденций. Любые данные, выходящие за пределы спецификации и тенденций, рассматриваются и направляются для проведения расследований.

6.10. В дополнение к информации, являющейся частью документации серии, сохраняются и доступны другие исходные данные, зафиксированные в таких документах, как лабораторные журналы и (или) записи.

Отбор проб

6.11 Отбор проб осуществляют и оформляют документально в соответствии с документированными процедурами, которые определяют:

1) метод отбора проб;
2) используемое оборудование;
3) количество пробы, которое отбирается;
4) инструкции по любому требуемому разделению пробы;
5) тип и состояние контейнера, используемого для пробы;
6) идентификацию контейнеров с отобранными пробами;
7) любые подлежащие соблюдению особые меры предосторожности, особенно при отборе проб стерильных или вредных веществ;
8) условия хранения;
9) инструкции по очистке и хранению оборудования для отбора проб.

6.12. Переданные для испытаний образцы репрезентативны для серии материала или продукции, из которой они отобраны. Отбираются другие пробы для контроля наиболее важных этапов процесса, например, его начала или окончания. Используемый план отбора проб надлежащим образом обосновывается и базируется на принципах управления рисками.

6.13. Контейнеры с образцами имеют этикетку, указывающую его содержимое с номером серии, дату отбора проб, а также обозначение тарных мест, из которых были отобраны образцы. Работа с ними ведется таким образом, чтобы минимизировать риск перепутывания и защитить образцы от негативных условий хранения.

6.14. Дополнительные требования в отношении контрольных и архивных образцов приведены в приложении 19 к настоящему Стандарту.

Проведение испытаний

6.15. Методики испытаний валидируются. Лаборатория, которая использует методику испытаний и которая не выполняла ее первоначальную валидацию, верифицирует пригодность методики испытаний. Все операции по проведению испытаний, описанные в соответствующих документах регистрационного досье, проводят в соответствии с утвержденными методиками.

6.16. Полученные результаты документально оформляются. Результаты для параметров, определенных в качестве показателей качества или как критические, и все вычисления тщательно проверяются и оцениваются на наличие тенденций. Все расчеты тщательно проверяются.

6.17. Проведенные испытания документируются. Записи включают в себя, по меньшей мере, 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 лиц, выполнивших испытания;
7) фамилии лиц, проверивших проведение испытаний и расчетов, где применимо;
8) четкое заключение о выдаче разрешения или отклонении продукции или решение о другом статусе, дата и подпись ответственного лица.
9) ссылка на использованное оборудование.

6.18. Весь контроль в процессе производства, включая и тот, который выполняется в производственной зоне производственным персоналом, осуществляют в соответствии с методиками, утвержденными подразделением контроля качества, а его результаты – оформляют документально.

6.19. Особое внимание уделяется качеству лабораторных реактивов, мерной посуды и 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.

6.20. Стандартные образцы признаются пригодными для использования по назначению. Их

квалификация и сертификация в качестве таковых четко устанавливается и документируется . Всякий раз в качестве первичных стандартных образцов предпочтительно используются фармакопейные стандартные образцы из официально признанных источников при их наличии, если иное не обосновано в полной мере. Использование вторичных стандартных образцов разрешается, только если была продемонстрирована и документирована их прослеживаемость до первичных стандартных образцов. Эти фармакопейные образцы используются в целях, описанных в соответствующих монографиях.

6.21. 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 хранения. Кроме того, для титрованных растворов указывают дату последнего установления титра и соответствующий последний действующий коэффициент поправки.

6.22. При необходимости на контейнере указывают дату получения каждого вещества, используемого для проведения испытаний, например, реактивов, растворов и стандартных образцов. Инструкции по их использованию и хранению соблюдаются. В определенных случаях после получения или перед использованием реактивов проводятся их испытания на идентичность и (или) иного испытания.

6.23. Питательные среды приготавливаются в соответствии с требованиями производителя среды, если иное научно не обосновано. Пригодность всех питательных сред проверяется перед их использованием.

6.24. Использованные микробиологические среды и штаммы подвергаются деконтаминации в соответствии со стандартной процедурой и утилизируются таким образом, чтобы предотвратить перекрестную контаминацию и сохранение остатков. Сроки хранения используемых микробиологических сред устанавливаются, документируются и научно обосновываются.

6.25 Животных, используемых для контроля компонентов, материалов или продукции, помещают в карантин перед работой с ними. Животных требуется содержать и контролировать таким образом, чтобы обеспечить их пригодность для запланированного использования. Животные идентифицируются, ведутся соответствующие записи, отражающие историю их использования.

Программа текущего испытания стабильности

6.26. После начала реализации зарегистрированного лекарственного средства, проводят мониторинг стабильности лекарственного средства согласно действующей на постоянной основе программе, которая позволила бы выявить любую проблему со стабильностью продукции данного состава во вторичной или потребительской упаковке, например, изменения уровней примесей или профиля растворения.

6.27. Целью программы по текущему изучению стабильности является осуществление мониторинга продукта на протяжении всего срока его годности и определение того, что продукт остается и останется в пределах своих спецификаций при хранении в указанных на маркировке условиях.

6.28. Программа касается лекарственного средства в упаковке, предназначенной для реализации, однако уделяется внимание и нерасфасованной продукции. Например, если нерасфасованную продукцию хранят длительное время перед упаковкой и (или) перед передачей с производственного участка на участок упаковки, оценивается и изучается влияние таких условий на стабильность упакованной продукции. Дополнительно обращается внимание на промежуточную продукцию, которая хранится и используется в течение длительного периода. Исследование стабильности восстановленного продукта или приготовленного перед применением проводят при разработке лекарственного средства; текущий контроль стабильности такой продукции не требуется. Однако, где применимо, проводится контроль стабильности восстановленного продукта.

6.29. Программа текущего испытания стабильности излагается в письменном виде в соответствии с общими правилами, приведенными в главе 4 настоящего стандарта, а результаты официально представлены в виде отчета. оборудование, используемое для

программы текущего испытания стабильности (в частности, климатические камеры), проходит квалификацию и обслуживание в соответствии с требованиями главы 3 и квалификации и валидации, приведенной в приложении 15 к настоящему стандарту.

6.30. План и (или) протокол текущего испытания стабильности охватывает период до окончания срока годности и содержит следующие данные, но не ограничиваясь ими:

1) количество серии(й) 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 контейнер/укупорочный элемент;

6) частоту испытаний или точки контроля во времени;

7) описание условий хранения;

8) другие необходимые параметры, специфические для данного лекарственного средства.

6.31. План и (или) протокол текущего испытания стабильности имеет отличия от плана первоначального долгосрочного испытания стабильности, представленного в регистрационном досье, при условии обоснования и документирования в плане.

6.32. 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 в течение года не произведено ни одной серии. Если для текущего испытания стабильности лекарственных средств используют животных и не существует альтернативных валидированных методик, частоту испытаний устанавливают с учетом подхода, связанного с оценкой риска. При условии научного обоснования используются планы с применением брэкетинга и построения матриц.

6.33. 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.

6.34. Результаты текущего испытания стабильности являются доступными ключевому персоналу и, в частности, Уполномоченному лицу. Если текущее изучение стабильности проводится на площадке, отличной от производственной площадки, на которой производится нерасфасованный продукт или готовая продукция, то между соответствующими сторонами имеется письменное соглашение. Результаты текущего испытания стабильности предоставляются на площадку производства для их обзора компетентным органом.

6.35. Результаты, выходящие за пределы спецификации, или существенные нетипичные тенденции расследуются. Необходимо рассмотреть возможное влияние на серии, выпущенные на рынок, в соответствии с Главой 8 настоящего Стандарта и проконсультироваться с соответствующими компетентными органами.

6.36. Заключения по всем полученным данным, в том числе любые промежуточные выводы по программе ведутся в письменном виде. Такие заключения подвергаются периодическому обзору.

Трансфер или передача методик испытаний

6.37. До трансфера или передачи методики испытаний, передающая сторона убеждается в том, что методика (и) испытаний соответствует описанной в регистрационном досье.

Проводится проверка первоначальной валидации методики испытаний для гарантии соответствия действующим рекомендациям. До начала процесса технического трансфера проводится и документально оформляется анализ расхождений, что требуется для определения необходимости проведения каких-либо дополнительных валидационных работ.

6.38. Трансфер или передача методик испытаний от одной лаборатории в другую лабораторию описывается в подробном протоколе.

6.39. Протокол трансфера или передачи включает, но не ограничиваясь этим, следующее:

1) идентификацию испытаний, которые выполнены, и соответствующие методики испытаний, подлежащих передаче;

2) идентификацию дополнительных требований к обучению;

3) идентификацию стандартов и образцов для испытаний;

4) идентификацию любых специальных условий транспортировки и хранения образцов для испытаний;

5) критерии приемлемости, которые основываются на текущих валидационных исследованиях методологии.

6.40. Отклонения от протокола расследуются до завершения процесса трансфера или передачи. Отчет о трансфере или передаче содержит сравнительный результат процесса и определяет области, требующие дальнейшей ревалидации методик испытаний, если применимо.

6.41. Если применимо, рассматриваются особые требования, описанные в других европейских Руководствах и касающиеся трансфера конкретных аналитических методик.

7. Деятельность, передаваемая для выполнения другой организации или аутсорсинг

Принцип

Любая деятельность, на которую распространяется настоящий Стандарт и которая передана другой организации на аутсорсинг, надлежащим образом определяется, согласовывается и контролируется во избежание разночтений, способных привести к неудовлетворительному качеству продукции или выполняемых работ. Контракт 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.

Общие требования

7.1. Деятельность, передаваемая на аутсорсинг, оформляется письменным контрактом, в котором указаны продукция, работы или услуги, с которыми связана деятельность, передаваемая на аутсорсинг, и все связанные с такой деятельностью технические мероприятия.

7.2. Все мероприятия, проводимые в рамках деятельности, передаваемой на аутсорсинг, включая любые предложенные изменения технических или иных мероприятий, отвечают действующему законодательству и регистрационному досье на соответствующую продукцию, где это применимо.

7.3. Если держатель регистрационного удостоверения и производитель не являются одной организацией, проводятся соответствующие мероприятия, учитывающие принципы, приведенные в настоящей главе.

Заказчик

7.4. Фармацевтическая система качества заказчика включает в себя контроль и проверку любой деятельности, переданной на аутсорсинг. Заказчик гарантирует наличие процедур, обеспечивающих контроль деятельности, переданной на аутсорсинг. Эти процедуры включают принципы управления рисками для качества и учитывают нижеприведенные положения.

7.5. До передачи деятельности на аутсорсинг заказчик убеждается в правомочности, пригодности и компетентности исполнителя в отношении успешного выполнения соответствующих работ. Заказчик также отвечает за включение в контракт положений, обеспечивающих выполнение требований настоящего Стандарта.

7.6. Заказчик предоставляет исполнителю всю информацию и сведения, необходимые для правильного выполнения предусмотренных в контракте работ согласно соответствующему регистрационному досье на лекарственный препарат. Заказчик гарантирует, что исполнитель полностью осведомлен обо всех связанных с продукцией или работой проблемах

	, которые представляют опасность для его помещений, оборудования, персонала, других материалов или другой продукции. 7.7. Заказчик контролирует и проверяет действия исполнителя, а также внедрение исполнителем любого необходимого улучшения. 7.8. Заказчик является ответственным за проверку и оценку записей и результатов, связанных с деятельностью, переданной на аутсорсинг. Заказчик убеждается самостоятельно или на основании подтверждения Уполномоченного лица исполнителя, что вся продукция и материалы, поставленные ему исполнителем, были произведены в соответствии с настоящим Стандартом и регистрационным досье.
	Исполнитель 7.9. Исполнитель имеет соответствующие помещения, оборудование, необходимые знания, опыт и компетентный персонал для надлежащего выполнения работ, порученных ему заказчиком. 7.10. Исполнитель удостоверяется, что вся предоставленная ему продукция, исходные материалы и сведения пригодны для использования по назначению. 7.11. Исполнитель не передает третьей стороне работы или услуги, порученные ему по контракту, 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, предоставляется таким же образом, как между первоначальными заказчиком и исполнителем. 7.12. Исполнитель не производит несанкционированные изменения, выходящие за рамки контракта, поскольку это неблагоприятно влияет на качество работ, проводимых для заказчика. 7.13. Исполнитель понимает, что работы, передаваемые на аутсорсинг, включая проведение анализа по контракту, подлежат проверке уполномоченными органами.
	Контракт 7.14. Между заказчиком и исполнителем составляется контракт, в котором определяют их взаимные обязательства и процедуры передачи информации, связанные с деятельностью, передаваемой на аутсорсинг. Технические аспекты контракта составляются компетентными лицами, имеющими соответствующие знания, связанные с деятельностью, передаваемой на аутсорсинг, и настоящим Стандартом. Все соглашения о деятельности, передаваемой на аутсорсинг, соответствуют действующему законодательству, регистрационному досье на лекарственный препарат и согласовываются обеими сторонами. 7.15. В контракте четко указывается, кто отвечает за каждый этап деятельности, передаваемой на аутсорсинг, например: управление знаниями, перенос технологии, обеспечение цепи поставок, заключение договора с третьей стороной, закупку исходного сырья, материалов и их качество, проведение испытаний и выдачу разрешения на использование исходных и упаковочных материалов, проведение производства и контроля качества, включая контроль в процессе производства, отбор образцов и их анализ. 7.16. Все записи, связанные с деятельностью, передаваемой на аутсорсинг, например, записи производства, анализа и реализации продукции, а также соответствующие контрольные образцы хранятся у заказчика или обеспечивается их доступность. 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. 7.17. В контракте предусматривется право заказчика на аудит передаваемой на аутсорсинг деятельности, которая выполняется исполнителем или взаимно согласованной третьей стороной.
8.	**Претензии, дефекты качества и отзывы продукции**
	Принцип

В целях защиты здоровья людей создаются и действуют 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 для человека. Принципы управления рисками для качества применяются 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 компетентные органы своевременно информируются 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, когда продукт на рынке признается не соответствующим регистрационному досье, не требуется уведомлять заинтересованные компетентные органы при условии, что степень несоответствия удовлетворяет ограничениям, указанным в подтверждении Уполномоченным лицом соответствия серии продукции с целью ее выпуска, приведенном в Приложении 16 к настоящему Стандарту, в отношении обращения с незапланированными отклонениями.

В случае аутсорсинговой деятельности в договоре описываются роли и обязанности производителя, владельца регистрационного досье и (или) спонсора и любых других соответствующих третьих сторон в отношении оценки, принятия решений и распространения информации и реализации действий по снижению потенциальной опасности, связанной с дефектной продукцией. Руководство в отношении аутсорсинговой деятельности приведено в главе 7 настоящего Стандарта. Такие договоры содержат контактные данные ответственных лиц каждой стороны для осуществления связи с целью управления дефектами качества и вопросами, связанными с отзывом.

Персонал и организация

8.1. Ответственность за управление расследованием претензий и дефектов качества, принятие решений в отношении мер, которые предпринимаются для управления любым потенциальным риском(ами), которые создают эти проблемы, включая отзывы, несет соответственно обученный и опытный персонал. Эти лица независимы от служб сбыта и маркетинга организации, если иное не обосновано. Если одним из этих лиц не является Уполномоченное лицо, участвующее в сертификации для выпуска соответствующей серии или серий, последнее своевременно официально проинформировано о любых расследованиях, действиях по снижению риска и любых операциях по отзыву.

8.2. Имеется достаточное количество обученного персонала и ресурсов для обработки, оценки, расследования и рассмотрения претензий и дефектов качества и для реализации любых действий по снижению риска. Имеется достаточное количество обученного персонала и ресурсов для управления взаимодействием с компетентными органами.

8.3. Предусматривается использование специалистов различных подразделений организации, включая надлежащим образом обученный персонал по управлению качеством.

8.4. В ситуациях, когда работа с претензиями и дефектами качества в организации управляется централизованно, распределение ролей и обязанностей заинтересованных сторон документируется. При этом централизованное управление не задерживает процесс расследования претензий и дефектов качества и управлении ими.

Процедуры обработки и расследования претензий, включая возможные дефекты качества

8.5. Обеспечивается наличие письменных процедур, описывающих действия, которые принимаются при получении претензии. Все претензии документируются и оцениваются, чтобы установить, представляют ли они собой потенциальный дефект качества или другую проблему.

8.6. Особое внимание уделяется установлению того, относится ли претензия или подозреваемый дефект качества к фальсификации.

8.7. Поскольку не все претензии, полученные компанией, представляют фактические дефекты качества, претензии, которые не свидетельствуют о потенциальном дефекте качества надлежащим образом документируются и доводятся до сведения соответствующей службы или лица, ответственных за расследование и управление претензиями подобного рода.

8.8. В наличии имеются процедуры, чтобы облегчить запросы о расследовании качества серии лекарственного средства в целях поддержки расследования сообщений о подозреваемых побочных реакциях.

8.9. Если инициируется расследование дефекта качества, в наличии имеются процедуры, предусматривающие, по крайней мере, следующее:

1) описание сообщенного дефекта качества;

2) определение значимости дефекта качества. В рамках этого следует предусматривать 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;

3) необходимость запросить образец или возвратить всю дефектную продукцию от заявителя и, если образец получен, необходимость выполнения соответствующей оценки;

4) оценка риска(ов), который представляет дефект качества, в зависимости от серьезности и значимости дефекта качества;

5) процесс принятия решений в отношении потенциальной необходимости мер по снижению риска, которые необходимо принять в сети распределения, таких как отзыв серии или продукта или другие действия.

6) оценка влияния, которое оказывает любое действие по отзыву на доступность лекарственного средства для пациентовили животных на любом затронутом рынке, а также необходимость уведомить соответствующие органы о таком влиянии.

7) внутренний и внешний обмен информацией, который осуществляется в отношении дефекта качества и его расследования.

8) идентификация потенциальной первопричины или причин дефекта качества.

9) необходимость в определении и осуществлении соответствующих корректирующих и предупреждающих действий, касающихся проблемы, а также в оценке их результативности.

Расследование и принятие решений

8.10. Информация, свидетельствующая о возможных дефектах качества, регистрируется со всеми исходными подробностями. Обоснованность и значимость всех зарегистрированных дефектов качества документируется и оценивается в соответствии с принципами управления рисками для качества, с целью обоснования решений, принятых в отношении объема проводимого расследования и предпринимаемых действий.

8.11. Если дефект качества обнаружен или подозревается в какой-то одной серии, уделяется внимание проверке других серий и в некоторых случаях других продуктов, для того, чтобы определить не оказались ли они также затронуты. В частности, исследуются другие серии, которые содержат части дефектной серии или дефектных компонентов.

8.12. 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.

8.13. Решения, принятые во время и после расследования дефектов качества, отражают уровень риска, который представляет дефект качества, а также серьезность любого несоответствия регистрационному досье или досье исследуемого продукта или требованиям GMP. Такие решения являются своевременными, чтобы обеспечить поддержание безопасности пациентов и животных соразмерно уровню риска, который представляет эта проблема.

8.14. 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 документируются.

8.15. В тех случаях, когда дефект качества может привести к отзыву продукции или необычному сокращению поставок продукции, производитель своевременно информирует об этом держателя регистрационного удостоверения или спонсора и все заинтересованные компетентные органы.

Анализ основных причин, корректирующие и предупреждающие действия

8.16. В ходе расследования дефектов качества применяется соответствующий уровень работы по анализу основных причин. В случаях, когда истинная причина(ы) дефекта качества не определена, уделяется внимание идентификации наиболее вероятной причины и обращению с ней.

8.17. Если в качестве причины дефекта качества подозревается или определена человеческая ошибка, это официально обосновывается и тщательно рассматривается с тем, чтобы не были упущены из виду возможные процессные, процедурные или системные ошибки или проблемы.

8.18. В отношении дефекта качества определяются и принимаются соответствующие корректирующие и предупреждающие действия. Результативность таких действий проверяется и оценивается.

8.19. Записи о дефектах качества регулярно просматриваются и анализируются тенденции для выявления любых специфических или повторяющихся проблем, требующих внимания.

Отзыв продукции и другие действия по снижению потенциального риска

8.20. 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.

8.21. 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 или возврату образцов продукции из сети распределения для содействия расследованию отчетности по дефектам качества.

8.22. Имеется возможность инициировать операции по отзыву оперативно и в любое время. В некоторых случаях в целях защиты здоровья населения или животных, возможно, потребуется начать операции по отзыву до установления истинной причины и всей значимости дефекта качества.

8.23. Записи о дистрибьюции серии или продукции доступны для лиц, ответственных за отзыв, и содержат достаточную информацию об оптовых покупателях и заказчиках, непосредственно получивших продукцию с указанием адреса, номеров телефона и (или) факса, работающих круглосуточно, номеров серии и количества поставленной продукции, в том числе в отношении экспортируемой продукции и медицинских образцов.

8.24. В случае исследуемых лекарственных средств идентифицируются все исследовательские площадки и указываются страны назначения. В случае 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, где это необходимо для оперативного отзыва. Спонсор обеспечивает, чтобы процедура раскрывала идентичность ослепленного продукта только в той мере, которая необходима.

8.25. Уделяется внимание последующим консультациям с заинтересованными компетентными органами по распространению действия по отзыву в сети распределения, учитывая потенциальный риск для здоровья населения или животных и любого воздействия, которое имеют предлагаемые действия по отзыву. Компетентные органы также информируются 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.

8.26. В случае намерения отозвать продукцию об этом заранее информируются все

заинтересованные компетентные органы. При возможном серьезном влиянии на здоровье пациентов, принимаются срочные действия по снижению риска, такие как отзыв продукции, предварительно уведомив об этом компетентные органы.

8.27. Если предлагаемые действия по отзыву по-разному влияют на различные рынки, и если это так, разрабатываются и обсуждаются с заинтересованными компетентными органами соответствующие действия по снижению риска для конкретного рынка. До принятия решения о мерах по сокращению риска, таких как отзыв, рассматривается риск нехватки лекарственного средства, не имеющего зарегистрированной альтернативы, с учетом его терапевтического назначения. Любые решения о непринятии ожидаемых мер по сокращению риска предварительно согласовываются с уполномоченным органом.

8.28. Отозванная продукция идентифицируется и хранится отдельно в безопасном месте до принятия решения о том, как с ней поступить. Документально оформляется официальное распоряжение в отношении всех отозванных серий. Основание для принятия любого решения о переработке отозванной продукции документируется и обсуждается с соответствующим компетентным органом. Также учитывается остаточный срок годности любых переработанных серий, которые предполагается разместить на рынке.

8.29. Ход процесса отзыва регистрируется до завершения и выпуска окончательного отчета, включающего баланс между количеством поставленной и возвращенной продукции или серий.

8.30. Эффективность мероприятий по отзыву следует регулярно оценивать для подтверждения, что они остаются надежными и пригодными для использования. Такие оценки распространяются на ситуации как в рабочее время, так и во внеурочное время. При выполнении таких оценок рассматривается необходимость выполнения имитации действий по отзыву. Эта оценка документально оформляется и обосновывется.

8.31. В дополнение к отзыву существуют и другие возможные действия по снижению риска, которые предпринимаются в целях управления рисками, создаваемыми дефектами качества. Такие действия включают выпуск предупредительных сообщений для медицинских работников в отношении использования ими потенциально дефектной серии. Их следует рассматривать в индивидуальном порядке и обсуждать с заинтересованными компетентными органами.

9. Самоинспекция

Принцип

Самоинспекция проводится с целью проверки выполнения предприятием требований настоящего Стандарта и предложения необходимых корректирующих действий.

9.1. Вопросы, касающиеся персонала, а также помещения, оборудование, документацию, технологический процесс, контроль качества, реализацию лекарственных препаратов, мероприятия по работе с претензиями и в отношении отзывов и деятельность по проведению самоинспекций регулярно анализируется в соответствии с заранее утвержденной программой по определенному графику для проверки их соответствия принципам обеспечения качества.

9.2. Самоинспекция проводится независимо и тщательно специально назначенным квалифицированным(ыми) лицом (лицами), состоящим(ими) в штате предприятия. При необходимости проводится независимый аудит экспертами сторонних организаций.

9.3. 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.

часть II
Основные требования к активным фармацевтическим субстанциям, используемым в качестве исходных материалов

Введение

1.	Держатели регистрационных удостоверений и производители лекарственных препаратов используют в качестве исходных материалов активные фармацевтические субстанции (далее - АФС), произведенные с соблюдением настоящего Стандарта. Эти принципы производства АФС детально изложены в части II настоящего Стандарта.
	1.1. Цель Данная часть настоящего Стандарта предоставляет собой руководящие указания, касающиеся надлежащего производства АФС с соответствующей системой управления качеством. Она также предназначена для помощи в обеспечении качества и чистоты АФС в соответствии с выдвигаемыми к ним требованиями. В части II настоящего Стандарта термин «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 не устанавливает требования, предъявляемые при включении АФС в государственный реестр, и не заменяет фармакопейных требований. Он не затрагивает функций уполномоченных органов устанавливать особенные требования к включению в государственный реестр лекарственных средств, получению лицензии на производство АФС.
	1.2. Область применения Часть II настоящего Стандарта устанавливает требования к производству АФС, используемых в производстве лекарственных препаратов для медицинского применения. К производству стерильных АФС он применим только до стадии стерилизации. Часть II настоящего Стандарта не распространяется на процессы стерилизации и производства стерильных АФС в асептических условиях. Эти процессы проводят в соответствии с принципами настоящего Стандарта и с требованиями, приведенными в Приложении I к настоящему Стандарту, и других нормативных правовых актов. Часть II настоящего Стандарта не распространяется на цельную донорскую кровь и плазму, однако распространяется на АФС, получаемые с использованием донорской крови или плазмы в качестве исходного сырья. Часть II настоящего Стандарта не распространяется на нерасфасованные лекарственные средства. Она применяется ко всем другим активным исходным материалам с учетом любых отступлений, описанных в Приложениях 2–7 к настоящему Стандарту, где указаны дополнительные требования к АФС. Раздел 19 части II настоящего Стандарта содержит требования, распространяющиеся только на производство АФС, используемых для получения лекарственных препаратов, предназначенных для клинических исследований. «Исходные материалы для производства активных фармацевтических субстанций» - это сырье, промежуточные продукты или другие АФС, которые используют в производстве АФС и которые как важный структурный фрагмент вводят в структуру АФС. Исходные материалы для производства АФС закупаются по контракту, договору либо торговому соглашению у одного или нескольких поставщиков, либо производятся самостоятельно. Исходные материалы для производства АФС имеют установленные химические свойства и структуру. Производитель определяет и документально обосновывает стадию, с которой начинается производство АФС. Для процессов синтеза эта стадия определяется как стадия ввода в технологический процесс «исходных материалов для производства активных фармацевтических субстанций». Для других процессов: ферментации, экстракции, очистки и пр. данную стадию определяют с учетом конкретных особенностей производства. В таблице 1 приведены руководящие указания относительно момента, когда обычно вводят в процесс исходные материалы для производства АФС. Начиная с этой стадии, на данные промежуточные продукты и (или) стадии производства АФС действуют требования части II настоящего 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 части II настоящего Стандарта распространяются на стадии, выделенные в таблице 1 серым фоном. Это не означает, что в процессе производства выполняются все стадии, указанные в данной таблице.

Строгость следования требованиям части II настоящего Стандарта возрастает от ранних стадий производства АФС к завершающим стадиям технологического процесса, очистки и упаковки. Обработку физическими методами активных фармацевтических субстанций, такую как гранулирование, покрытие оболочкой или физическое изменение размера частиц: например, грубый и тонкий помол проводят, по крайней мере, в соответствии с требованиями настоящего Стандарта. Часть II настоящего Стандарта не применяется к стадиям, которые предшествуют введению в процесс веществ, определенных как «исходные материалы для производства активных фармацевтических субстанций».

В части II настоящего Стандарта используется термин «активная фармацевтическая субстанция», который следует рассматривать как взаимозаменяемый с термином «активный фармацевтический ингредиент» (далее - АФИ). Термины, употребляемые в части II настоящего Стандарта, и определения обозначенных ими понятий, которые приведены в разделе 20 «Термины и определения» следует применять только в части II настоящего Стандарта. Для аналогичных терминов, употребляемых в части I настоящего Стандарта, приведены определения в общем разделе «Термины и определения» настоящего Стандарта, следовательно, их следует применять только в контексте части I настоящего Стандарта.

Таблица 1. Применение части II настоящего Стандарта к производству АФС

Тип производства	Стадии производства АФС, на которые распространяется часть II настоящего Стандарта - выделено серым фоном				
Химическое производство	Производство исходного сырья для АФС	Введение в процесс исходного сырья для производства АФС	Производство промежуточного продукта (ов)	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					Обработка физическими

для производства АФС	Создание банка клеток	Поддержание банка клеток	Ввод клеток в процесс ферментации	Выделение и очистка	методами и упаковка

	2.1. Принципы 2.10. Ответственность за качество несет персонал, занятый в производстве. 2.11. Каждый производитель разрабатывает, документально оформляет и внедряет эффективную систему управления качеством при активном участии руководящего и соответствующего производственного персонала. 2.12. Система управления качеством охватывает организационную структуру, процедуры, процессы и ресурсы, а также деятельность, необходимую для обеспечения гарантии соответствия АФС требованиям соответствующих спецификаций в отношении качества и чистоты. Определяются и оформляются документально виды деятельности, имеющие отношение к качеству. 2.13. Организуется и функционирует независимый(ые) от производственного отдела отдел (отделы) качества, который(ые) выполняет(ют) функции как обеспечения качества, так и контроля качества. Это либо отдельные службы обеспечения качества и контроля качества, либо одно лицо или группа лиц в зависимости от размеров и структуры организации. 2.14. Назначае(ю)тся лицо(а), уполномоченное(ые) выдавать разрешение на выпуск промежуточной продукции и АФС. 2.15. Действия, имеющие отношение к качеству, оформляются документально непосредственно при их выполнении. 2.16. Любое отклонение от установленных процедур оформляется документально и обосновывается. Проводится расследование критических отклонений, которое оформляется документально, документально оформляются также сделанные выводы. 2.17. Материалы не разрешаются к выпуску и не используются до получения удовлетворительного заключения по результатам оценки, проведенной отделом (отделами) качества, если на предприятии не существует соответствующих систем, разрешающих такое использование. 2.18. Разрабатываются 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. 2.19. Для достижения цели управления качеством внедряется всесторонне разработанная и правильно функционирующая система качества, включающая GMP, контроль качества и управление рисками для качества.
2.	**Управление качеством**
	2.2. Управление рисками для качества 2.20. Управление рисками для качества является систематическим процессом оценки, контроля, передачи информации и обзора рисков для качества АФС. Этот процесс осуществляют как перспективно, так и ретроспективно. 2.21. 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.

2.3. Обязанности отдела качества

2.30. Отдел качества вовлекается в решение всех вопросов, относящихся к качеству.

2.31. Отдел качества рассматривает и согласовывает все документы, имеющие отношение к качеству продукции.

2.32. Основные обязанности независимого(ых) отдела (отделов) качества не подлежат передаче другим службам. Эти обязанности представляются в письменном виде и включают следующее, но не обязательно ограничиваются этим:

1. Выдача разрешения на выпуск или отклонение АФС. Выдача разрешения на выпуск или отклонение промежуточной продукции, предназначенной для использования вне сферы контроля предприятия-производителя;
2. Создание системы выдачи разрешения на выпуск или отклонения исходного сырья, промежуточной продукции, материалов для упаковки и маркировки;
3. Проверка заполненных записей по производству серии и документов лабораторного контроля в отношении критических стадий процесса перед выдачей разрешения на выпуск АФС для реализации;
4. Обеспечение расследования причин критических отклонений и их устранение;
5. Согласование или утверждение всех спецификаций и основных производственных инструкций;
6. Согласование или утверждение всех процедур, которые могут оказывать влияние на качество промежуточной продукции или АФС;
7. Обеспечение проведения внутренних аудитов, самоинспекций;
8. Одобрение производителей промежуточной продукции и АФС, работающих по контракту;
9. Утверждение изменений, которые потенциально влияют на качество промежуточной продукции или АФС;
10. Рассмотрение и утверждение протоколов и отчетов по валидации;
11. Обеспечение проведения расследования и принятия решений по претензиям, связанным с качеством;
12. Подтверждение того, что системы, использующиеся для технического обслуживания, калибровки и поверки критического оборудования, являются эффективными;
13. Обеспечение соответствующих испытаний исходного сырья и материалов и документального оформления результатов;
14. 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;
15. Проведение обзоров качества продукции согласно указаниям, приведенным в пункте 2.6 части II настоящего Стандарта.

2.4. Обязанности по производственной деятельности

Обязанности по производственной деятельности представляются в письменном виде и включают следующее, но не обязательно ограничиваются 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 утвержденными инструкциями;
3. Рассмотрение 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 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.
	2.5. Внутренние аудиты, самоинспекция 2.50. Для подтверждения соответствия производства АФС требованиям настоящего Стандарта регулярно проводятся внутренние аудиты согласно утвержденному графику. 2.51. Результаты внутреннего аудита и последующие корректирующие действия оформляются документально и доводятся до сведения ответственных руководителей предприятия. Согласованные корректирующие действия выполняются своевременно и эффективно.
	2.6. Обзор качества продукции 2.60. Для подтверждения постоянства процесса регулярно проводятся обзоры качества АФС. Такие обзоры качества проводят ежегодно с последующим документальным оформлением. Они включают в себя, по крайней мере, следующее: - обзор результатов контроля в процессе производства по критическим точкам и испытаний АФС по критическим показателям; - обзор серий, не соответствующих утвержденным спецификациям; - обзор критических отклонений или несоответствий и связанных с ними расследований; - обзор любых изменений, внесенных в процессы или аналитические методики; - обзор результатов программы изучения стабильности; - обзор возвратов, претензий и отзывов, связанных с качеством; - обзор адекватности корректирующих действий. 2.61. Результаты этого обзора анализируются и оцениваются для проведения корректирующего действия или проведения повторной валидации. Обоснование необходимости корректирующего действия оформляется документально. Согласованные корректирующие действия осуществляются своевременно и эффективно.
3.	**Персонал**
	3.1. Квалификация персонала 3.10. На предприятии имеется достаточное количество персонала, имеющего соответствующее образование, подготовку и (или) практический опыт для осуществления производства промежуточной продукции и АФС, а также надзора за их производством. 3.11. Обязанности всего персонала, занятого в производстве промежуточной продукции и АФС, точно определяются и изложены в письменной форме. 3.12. Регулярно проводится обучение персонала с привлечением квалифицированных специалистов, по вопросам, связанным с конкретными операциями, выполняемыми сотрудником, а также с требованиями настоящего Стандарта, имеющими отношение к функциональным обязанностям сотрудника. Ведутся записи обучения, а эффективность обучения периодически оценивается.
	3.2. Гигиена персонала 3.20. Персонал соблюдает правила гигиены. 3.21. Персонал носит чистую, соответствующую его производственной деятельности одежду, которую периодически меняют. Для защиты промежуточной продукции и АФС от контаминации, используется дополнительная защитная одежда, закрывающая голову, лицо, руки и кисти рук. 3.22. Персонал избегает непосредственного контакта с промежуточной продукцией или АФС. 3.23. Курение, прием пищи, питье, жевание и хранение пищевых продуктов допускается только в специально предназначенных зонах, отделенных от производственных зон. 3.24. 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 оказывает неблагоприятное воздействие на качество АФС, до выздоровления или получения медицинского заключения о том, что сотрудник допущен к работе.
	3.3. Консультанты 3.30. 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. 3.31. Ведется учет консультантов с указанием личных данных, адреса проживания, квалификации и вида услуг, предоставляемых этими консультантами.
4.	**Здания и помещения**
	4.1. Проектирование и строительство 4.10. Здания и помещения, используемые при производстве промежуточной продукции и АФС, располагаются, проектируются и конструируются таким образом, чтобы обеспечить возможность их очистки, обслуживания и функционирования в соответствии с типом и стадией производства. Помещения проектируются таким образом, чтобы свести к минимуму возможную контаминацию. Если установлены спецификации в отношении микробиологических показателей промежуточной продукции или АФС, помещения проектируются таким образом, чтобы по возможности ограничить риск нежелательной микробной контаминации. 4.11. Здания и помещения планируются просторными для правильного расположения оборудования, хранения и перемещения материалов, чтобы предотвратить перепутывание и контаминацию. 4.12. Если оборудование обеспечивает надежную защиту материалов, то оно располагается вне помещения. 4.13. Перемещение материалов и передвижение персонала в здании и помещениях предусматривается таким образом, чтобы предотвратить перепутывание или контаминацию. 4.14. Определяются конкретные зоны или другие системы контроля для следующих операций: - приемка, идентификация, отбор проб и карантин поступающих материалов до выдачи разрешения на использование или до отклонения; - хранение промежуточной продукции и АФС в карантине до выдачи разрешения на выпуск или до отклонения; - отбор проб промежуточной продукции и АФС; - хранение отклоненных материалов до избавления от них; - хранение материалов, которые разрешены к использованию; - технологические операции; - операции по упаковке и маркировке; - проведение лабораторных анализов. 4.15. Предусматривается в достаточном количестве наличие необходимых помещений для подготовки персонала и туалетных комнат, в которых поддерживается чистота. К ним подводится горячая и холодная вода, имеется мыло или иное моющее средство, воздушные сушилки или одноразовые полотенца. Умывальники и туалетные комнаты отделяются от производственных зон, но легкодоступны. Предусматриваются помещения для переодевания и при необходимости - для принятия душа. 4.16. Лабораторные зоны и работы отделяются от производственных зон. Некоторые лабораторные зоны, в частности, зоны, используемые для контроля в процессе производства, допускается 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.
	4.2. Инженерные системы

4.20. Все инженерные системы, которые влияют на качество продукции проходят квалификацию; их соответствующим образом контролируют. Если превышены допустимые пределы, предпринимаются соответствующие меры. Чертежи этих инженерных систем имеются в наличии.

4.21. При необходимости предусматриваются соответствующие системы вентиляции и фильтрации воздуха, а также вытяжные устройства. Эти системы проектируются и конструируются таким образом, чтобы свести к минимуму риск контаминации и перекрестной контаминации; они также снабжаются оборудованием для контроля давления воздуха, наличия микроорганизмов, запыленности, влажности и температуры, если это требуется для данной стадии производства. Особое внимание уделяется зонам, в которых АФС подвергаются воздействию производственной среды.

4.22. В производственных помещениях с рециркуляцией воздуха предусматриваются меры по предотвращению риска контаминации и перекрестной контаминации.

4.23. Стационарные трубопроводы надлежащим образом идентифицируются. Это достигается с помощью маркировки отдельных трубопроводов, соответствующей документации , систем компьютерного контроля или иными способами. Трубопроводы располагаются таким образом, чтобы избежать риска контаминации промежуточной продукции или АФС.

4.24. Стоки имеют соответствующие размеры и разрыв струи или, если это необходимо, устройство для предотвращения обратного потока.

4.3. Вода

4.30. Подтверждается, что вода, используемая в производстве АФС, соответствует предполагаемому назначению.

4.31. Если нет других указаний, качество воды, используемой в производственном процессе, соответствует требованиям нормативных документов к воде питьевой.

4.32. Если для обеспечения качества АФС характеристик воды питьевой недостаточно и необходимы более жесткие требования к химическим и (или) микробиологическим характеристикам воды, разрабатываются соответствующие спецификации на воду по физическим и (или) химическим свойствам, общему числу микроорганизмов, недопустимым микроорганизмам и (или) содержанию эндотоксинов в воде.

4.33. Если производитель подвергает воду, используемую в производстве, специальной обработке для достижения определенного качества, то процесс обработки проходит валидацию и его контролируют с учетом установленных пределов.

4.34. 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, подвергают мониторингу и контролируют в отношении общего количества микроорганизмов, недопустимых микроорганизмов и эндотоксинов.

4.4. Разделение зон

4.40. Производство продукции с высокой сенсибилизирующей активностью, такой как пенициллины или цефалоспорины, осуществляют в специально выделенных производственных зонах, которые включают помещения, оборудование для обработки воздуха и технологическое оборудование.

4.41. Специально выделенные производственные зоны предусматриваются также для веществ с инфицирующими свойствами, с высокой фармакологической активностью или токсичностью, такие как некоторые стероиды или цитотоксические противоопухолевые средства, за исключением тех случаев, когда установлены и осуществляются валидированные процедуры инактивации и (или) очистки.

4.42. Разрабатываются и вводятся в действие соответствующие меры для предотвращения перекрестной контаминации со стороны персонала, материалов и т.п., перемещающихся из одной выделенной зоны в другую.

4.43. 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 осуществляют отдельно от АФС.
	4.5. Освещение 4.50. Во всех зонах обеспечивается соответствующее освещение, для того, чтобы проводить очистку, техническое обслуживание и надлежащее выполнение операций.
	4.6. Стоки и отходы 4.60. Стоки, отходы и другие отработанные материалы внутри и снаружи зданий, а также на непосредственно прилегающей территории удаляются своевременно, обеспечивая безопасность и соблюдая санитарно-гигиенические нормы. Контейнеры для мусора и (или) сточные трубы четко маркируются.
	4.7. Санитарная обработка и техническое обслуживание 4.70. Здания, используемые при производстве промежуточной продукции и АФС, надлежащим образом обслуживаются, ремонтируются и содержатся в чистоте. 4.71. Разрабатываются письменные процедуры, в которых определяется ответственность за проведение санитарной обработки, приводятся графики проведения очистки, перечисляются методы, оборудование и материалы, используемые при очистке зданий и помещений. 4.72. При необходимости также разрабатываются 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.
5.	**Технологическое оборудование**
	5.1. Проектирование и монтаж 5.10. Оборудование, используемое при производстве промежуточной продукции и АФС, имеет соответствующие конструкцию и размеры, располагается в соответствии со своим назначением и таким образом, чтобы персонал мог осуществлять очистку, при необходимости дезинфекцию и техническое обслуживание. 5.11. Принимаются меры, чтобы поверхности оборудования, контактирующие с сырьем, промежуточными продуктами или АФС, не влияли на качество промежуточных продуктов и АФС и не приводили к выходу показателей их качества за пределы допустимых значений, установленных в утвержденных спецификациях. 5.12. Технологическое оборудование используется только в пределах рабочих диапазонов, установленных при квалификации. 5.13. Основное оборудование и стационарные технологические линии, используемые в производстве промежуточной продукции или АФС, соответствующим образом идентифицируются . 5.14. Любые вещества, необходимые для функционирования оборудования, такие как смазки, жидкости для нагрева или хладагенты, не контактируют с промежуточной продукцией или АФС, чтобы не изменять их качество за пределы допустимых значений, установленных в утвержденных спецификациях. Проводится оценка любых отклонений от этого требования, чтобы убедиться, что отсутствует неблагоприятное воздействие этих материалов, влияющее на их пригодность для использования. При возможности используются смазки и масла, предназначенные для пищевой промышленности. 5.15. Во всех случаях, когда это применимо, используют закрытое или герметично закрывающееся оборудование. При использовании открытого оборудования или его открытии предпринимаются меры предосторожности, чтобы свести к минимуму риск контаминации. 5.16. В наличии имеются актуальный комплект чертежей используемого оборудования, а также критических систем обвязки.
	5.2. Техническое обслуживание и очистка оборудования 5.20. Профилактическое техническое обслуживание оборудования проводится в соответствии с утвержденными графиками и процедурами, в которых определена

ответственность за их проведение.

5.21. Разрабатываются письменные инструкции по очистке оборудования и последующему получению разрешения на его использование при производстве промежуточной продукции и АФС. Процедуры очистки описываются достаточно подробно, чтобы операторы могли проводить очистку оборудования любого типа воспроизводимым и эффективным способом. Эти процедуры включают:

установление ответственности за очистку оборудования;

графики очистки, включая при необходимости графики санитарной обработки;

полное описание методов и материалов, включая приготовление моющих средств, используемых для очистки оборудования;

инструкции по разборке и сборке каждой при необходимости единицы оборудования для обеспечения надлежащей очистки;

инструкции по удалению маркировки предыдущей серии;

инструкции по защите чистого оборудования от контаминации перед его использованием;

порядок проверки чистоты оборудования непосредственно перед его использованием, если это практически осуществимо;

установление когда это применимо максимального промежутка времени между окончанием процесса и очисткой оборудования.

5.22. Оборудование и принадлежности очищают, хранят и при необходимости подвергают дезинфекции или стерилизуют для предотвращения контаминации или переноса материала, которые могут приводить к выходу показателей качества промежуточной продукции и АФС за пределы, установленные в спецификациях.

5.23. Для оборудования, предназначенного для непрерывного технологического процесса или для производства кампаниями последовательных серий одной и той же промежуточной продукции или одной и той же АФС, проводят очистку через определенные промежутки времени во избежание накопления и переноса контаминантов.

5.24. Оборудование, используемое для производства разных материалов, очищают в промежутках между их сменой во избежание перекрестной контаминации.

5.25. Устанавливаются и обосновываются критерии приемлемости в отношении остатков, а также выбора процедур очистки и моющих средств.

5.26. Оборудование соответствующим образом маркируется в отношении его содержимого и состояния чистоты.

5.3. Калибровка

5.30. Калибровку контрольно-измерительного и аналитического оборудования, в том числе весов, приборов для мониторинга, имеющего критическое значение для обеспечения качества промежуточной продукции или АФС, проводят в соответствии с письменными инструкциями и установленным графиком.

5.31. Калибровку проводят с использованием стандартов, прослеживаемых до соответствующих сертифицированных стандартов, если таковые существуют.

5.32. Записи проведения калибровок сохраняются.

5.33. Обеспечивается доступность текущего статуса калибровки критического оборудования для его проверки.

5.34. Приборы, не соответствующие критериям калибровки, не используются.

5.35. Отклонения от утвержденных стандартов калибровки для критических приборов расследуются, чтобы определить, повлияло ли это на качество промежуточной продукции и АФС, произведенных с использованием данного оборудования после его последней успешной калибровки.

5.4. Компьютеризированные системы

5.40. Компьютеризированные системы, относящиеся к GMP, подлежат валидации. Глубина и масштаб валидации зависят от многообразия, сложности и критичности применения компьютеризированных систем.

5.41. Надлежащие квалификация монтажа и квалификация функционирования демонстрируют пригодность компьютерного оборудования и программного обеспечения для выполнения

	поставленных задач. 5.42. 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 проводят ретроспективную валидацию. 5.43. Компьютеризированные системы имеют достаточный уровень контроля для предотвращения несанкционированного доступа к данным или изменения данных. Предусматривается защита от потери данных, например, при выключении компьютера. Регистрируется информация о любых изменениях данных, о последнем вводе данных, о том, кем и когда они были сделаны. 5.44. Имеются письменные процедуры по эксплуатации и техническому обслуживанию компьютеризированных систем. 5.45. Если критические данные вводят вручную, предусматривается дополнительная проверка точности их введения. Такую проверку выполняет второй оператор или сама система. 5.46. Сбои в работе компьютеризированных систем, которые влияют на качество промежуточной продукции или АФС, на достоверность записей или результатов испытаний, оформляются документально и расследуются. 5.47. Изменения в компьютеризированных системах осуществляются в соответствии с процедурами внесения изменений, официально санкционируются, оформляются документально и тестируются. Сохраняются записи всех изменений, включая модификацию и усовершенствование компьютерного оборудования, программного обеспечения и других критических компонентов системы. Эти записи служат доказательством того, что система поддерживается в валидированном состоянии. 5.48. Если сбой или поломка системы приводит к постоянной потере записей, предусматривается система резервного копирования информации. Во всех компьютеризированных системах предусматриваются средства, обеспечивающие защиту данных . 5.49. В дополнение к компьютерной системе допускается запись данных и другим способом.
6.	**Документация и записи**
	6.1. Система документации и спецификации 6.10. Все документы, имеющие отношение к производству промежуточной продукции или АФС, составляются, проверяются, утверждаются и распространяются в соответствии с письменными процедурами. Эти документы оформляются как в письменном, так и в электронном виде. 6.11. Выдачу, пересмотр, замену или изъятие всей документации контролируют с сохранением сведений об их предыдущих версиях. 6.12. Систему хранения документов: отчетов о разработке, отчетов о масштабировании, отчетов о передаче технологий, отчетов о валидации процесса, записей обучения, записей производства, документов по контролю и записей реализации и других организуют с указанием сроков их хранения. 6.13. Записи производства, контроля и распределения хранят не менее 1 года после истечения срока годности серии. Записи, содержащие данные повторных испытаний АФС, хранят не менее 3 лет после полной реализации серии. 6.14. Записи выполняют несмываемыми чернилами в специально предусмотренных для этого местах сразу же после выполнения операций; обозначается лицо, сделавшее запись. Исправления в записях датируются и подписываются, они не препятствуют прочтению записи в ее первоначальном виде. 6.15. В течение периода хранения оригиналы или копии записей легкодоступны на предприятии, где осуществлялись работы, описанные в этих записях. Допускается также быстрое получение записей из других мест хранения с помощью электронных или других средств. 6.16. Спецификации, инструкции, процедуры и записи хранятся либо в оригинале, либо

в виде копий, таких как фотокопии, микрофильмы, микрофиши или другие формы точного воспроизведения оригинальных записей. Если использовались методы уменьшения оригинала, например микрофильмирование, или электронные записи, то применяется соответствующее считывающее оборудование, а также средства для изготовления печатных копий.

6.17. Необходимо разработать и документально оформить спецификации на исходное сырье, промежуточную продукцию, АФС и материалы для маркировки и упаковки. В случае, если вспомогательные материалы, прокладки или другие материалы, используемые в ходе производства промежуточной продукции или АФС, являются критическими для качества, то дополнительно разрабатываются спецификации на эти вспомогательные материалы. Устанавливаются и оформляются документально критерии приемлемости для контроля в процессе производства.

6.18. Если используются электронные подписи на документах, то они идентифицируются и защищаются.

6.2. Записи очистки и использования оборудования

6.20. В записях использования, очистки, санитарной обработки и (или) стерилизации, а также технического обслуживания основного оборудования указываются дата, при необходимости время, наименование продукции, номер каждой серии произведенной на этом оборудовании продукции, а также лицо, которое проводило очистку и техническое обслуживание.

6.21. Не требуется составление отдельных записей очистки и использования оборудования в случае, если оно специально предназначено для производства одного наименования промежуточного продукта или АФС. Серии этого промежуточного продукта или АФС производятся в прослеживаемой последовательности. В случаях использования специально предназначенного оборудования записи его очистки, технического обслуживания и эксплуатации являются либо частью досье на серию, либо отдельным документом.

6.3. Записи на исходное сырье, промежуточные продукты, материалы для маркировки и упаковки АФС

6.30. Записи на исходное сырье, промежуточные продукты, материалы для маркировки и упаковки АФС, содержат следующие данные:

наименование производителя, идентификацию и количество каждой поставки каждой серии исходного сырья, промежуточной продукции или материалов для маркировки или упаковки АФС; наименование поставщика; контрольный номер (номера) поставщика (если известен) или другой идентификационный номер; номер, присвоенный при приемке, и дата приемки;

результаты проведенных испытаний или проверок и сделанные на их основании выводы;

записи, в которых прослеживается использование исходного сырья и материалов;

документация по оценке и проверке материалов для маркировки и упаковки АФС на соответствие установленным спецификациям;

окончательное решение относительно отклоненного исходного сырья, промежуточной продукции или материалов для маркировки и упаковки АФС.

6.31. Утвержденные образцы этикеток хранятся для сравнения с ними выпускаемых этикеток.

6.4. Основные технологические инструкции

6.40. Для обеспечения однородности от серии к серии разрабатываются 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.

Информация, содержащаяся в основных технологических инструкциях, включается в промышленный регламент.

6.41. Основные технологические инструкции включают:

наименование выпускаемой промежуточной продукции или АФС и стадии технологического процесса, а также, если применимо, соответствующий код документа;

полный перечень исходного сырья и промежуточной продукции с указанием наименований или кодов, достаточно специфичных для того, чтобы провести идентификацию и определить

любые специальные показатели качества;

точное указание количества или соотношение каждого наименования используемого сырья или промежуточной продукции с указанием единиц измерения. Если такое количество не является фиксированным, то приводится расчет для каждого размера серии или режима технологического процесса. Приводятся отклонения от указанных количеств, если они обоснованы;

место осуществления технологического процесса и основное технологическое оборудование, которое при этом используется;

подробные технологические действия, в том числе:

последовательность, которую необходимо соблюдать;

используемые диапазоны параметров процесса;

указания по отбору проб и контролю в процессе производства с указанием критериев приемлемости, когда это необходимо;

предельные сроки завершения отдельных стадий технологического процесса и (или) всего процесса в целом, когда это необходимо;

ожидаемые диапазоны выхода продукции на соответствующих стадиях процесса или в определенное время;

особые указания и меры предосторожности, которые следует соблюдать, или соответствующие перекрестные ссылки на них, когда это необходимо;

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, когда это целесообразно.

6.5. Записи по производству и контролю качества серии или досье на серию

6.50. Для каждого промежуточного продукта и АФС ведутся записи по производству и контролю качества, которые собираются в досье на серию продукции, включающее в себя полную информацию о производстве и контроле качества каждой серии. Выдаваемая форма для внесения записей по производству соответствует технологической инструкции и является актуальной версией. Если форма для внесения записей по производству серии составлена на основании отдельной части технологической инструкции, то такой документ содержит ссылку на используемую действующую технологическую инструкцию.

6.51. Такие формы для записей нумеруются с указанием конкретного номера серии или идентификационного номера, датируются и подписываются при выдаче. При непрерывном производстве код продукции, а также дата и время выпуска служат однозначными идентификаторами до присвоения окончательного номера серии.

6.52. В записях по производству и контролю или досье на серию продукции после завершения каждой важной технологической стадии указывают:

дату и, если необходимо, время;

основное используемое оборудование;

специфическую идентификацию каждой серии, включая массу, единицы измерения, номера серий исходного сырья, промежуточной продукции или любых материалов, прошедших повторную обработку в ходе производства;

зарегистрированные фактические результаты критических параметров процесса;

данные о любых проведенных отборах проб;

подписи лиц, выполнявших каждую критическую стадию при работе, а также осуществлявших непосредственный надзор или проверку;

результаты испытаний в процессе производства и лабораторных испытаний;

фактический выход на соответствующих стадиях или в определенное время;

описание упаковки и маркировки для промежуточной продукции или АФС;

образец этикетки для АФС или промежуточной продукции, если они произведены для продажи;

любое замеченное отклонение, его оценку, информацию о проведенном расследовании (при необходимости) или ссылку на такое расследование, если соответствующие документы хранят отдельно;

результаты контроля при выдаче разрешения на выпуск.

6.53. Разрабатываются письменные процедуры, которые соблюдают 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.

6.6. Записи лабораторного контроля

6.60. Записи лабораторного контроля включают полную информацию о данных, полученных в ходе испытаний, проведенных для подтверждения соответствия установленным спецификациям и стандартам, включая исследования и количественные определения, а именно:

описание образцов, полученных для проведения испытания, включая название исходного сырья или источника, номер серии или другой характерный код, дату отбора пробы и, где применимо, количество образца, представленного для проведения испытаний, и дату его получения;

описание каждого используемого метода испытаний или ссылку 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;

полные 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;

записи всех расчетов, выполненных в связи с проведением испытания, включая, например, единицы измерения, коэффициенты пересчета и факторы эквивалентности;

изложение результатов испытаний и их соответствия установленным критериям приемлемости;

подпись лица, проводившего каждое испытание, и дата (даты) их проведения;

дату и подпись второго лица, свидетельствующую, что оригиналы записей были проверены в отношении точности, полноты и соответствия установленным стандартам.

6.61. Следует также вести полные записи с указанием:

любых изменений установленных аналитических методик;

периодической калибровки лабораторного оборудования, аппаратов, средств измерений и регистрирующих устройств;

всех испытаний АФС на стабильность;

расследования отклонений результатов от спецификаций.

6.7. Обзор записей по производству и контролю качества серии или досье на серию

6.70. Для определения соответствия промежуточной продукции или АФС установленным спецификациям перед выдачей разрешения на выпуск серии или перед ее реализацией разрабатывают письменные процедуры, которым следуют при обзоре и утверждении записей по производству и лабораторному контролю серий, включая упаковку и маркировку.

6.71. Записи по производству серий 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 проверяются квалифицированным персоналом производственного отдела или других подразделений в соответствии с процедурами, утвержденными отделом (отделами) качества.

6.72. Все отклонения, отчеты о расследованиях и отклонениях результатов от спецификаций оцениваются в процессе обзора записей по производству и контролю серии или досье на серию перед выдачей разрешения на выпуск этой серии.

6.73. Отдел (отделы) качества передают 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.

7.	**Работа с материалами**
	7.1. Общий контроль 7.10. Ведутся письменные процедуры, описывающие приемку, идентификацию, помещение в карантин, хранение, обращение, отбор проб, проведение испытаний, а также одобрение или отклонение материалов. 7.11. Производители промежуточной продукции и (или) АФС имеют систему оценки поставщиков материалов, критического для качества. 7.12. Поставки материалов осуществляются поставщиками, утвержденными отделом(ами) качества, в соответствии с согласованными спецификациями. 7.13. Если поставщик критических материалов не является его производителем, то производитель промежуточной продукции и (или) АФС знает название и адрес производителя этих материалов. 7.14. Замену поставщика критических материалов проводят в соответствии с разделом 13 части II настоящего Стандарта.
	7.2. Приемка и карантин 7.20. При получении и перед приемкой каждый контейнер с материалами или группу контейнеров обследуют визуально на правильность маркировки, включая соответствие названия, используемого поставщиком и заказчиком, если они отличаются и наличие повреждений контейнера, поврежденных пломб, свидетельств постороннего вмешательства или контаминации. Материалы содержат в карантине от отбора проб, проверки или проведения испытаний и до получения разрешения на его использование. 7.21. До смешивания поступивших материалов с имеющимися запасами их обозначают как соответствующие требованиям, прошедшие необходимые испытания, если применимо, и разрешенные для использования. Разрабатывают процедуры по предотвращению ошибочной выгрузки поступивших материалов в имеющийся запас. 7.22. В целях исключения возможности перекрестной контаминации поставки ангро, если она осуществляется в емкостях, не предназначенных специально для нее, используются одно или несколько следующих доказательств: наличие документа, подтверждающего очистку; испытание на наличие следов примесей; аудит поставщика. 7.23. Большие емкости для хранения и обслуживающие их трубопроводы, линии наполнения и разгрузки имеют соответствующую маркировку. 7.24. Каждый контейнер или группу контейнеров с материалами идентифицируют с помощью характерного кода, номера серии или номера, присвоенного при приемке. Этот номер используют при регистрации местонахождения каждой серии. Имеется система идентификации статуса каждой серии.
	7.3. Отбор проб и проведение испытаний материалов, поступивших для производства 7.30. Для подтверждения подлинности каждой серии материалов, за исключением материалов, указанных в пункте 7.32, проводят хотя бы одно испытание. Если производитель имеет систему оценки поставщиков, то вместо проведения других испытаний используют сертификат анализа поставщика. 7.31. Процедура утверждения поставщика включает оценку способности производителя постоянно поставлять материалы, соответствующие спецификациям, например, данные о качестве предыдущих поставок. Прежде чем сократить объем испытаний при входном контроле, проводят полный анализ, как минимум, трех серий. Полный анализ проводят через определенные промежутки времени и сравнивают его результаты с данными сертификата анализа поставщика. Достоверность данных сертификатов анализа проверяется регулярно. 7.32. Не требуется проведение контроля технологических добавок, опасного или высокотоксичного сырья, других специальных материалов или материалов, передаваемых в другое подразделение под контролем заказчика, при наличии сертификата анализа производителя, подтверждающего соответствие этих материалов установленным требованиям.

	Идентификацию этих материалов проводят путем визуальной проверки контейнеров, этикеток и регистрации номеров серий. Отсутствие контроля таких материалов на месте обосновывается и оформляется документально. 7.33. Достигается репрезентативность проб для серии материалов, из которой они отобраны. В методиках отбора проб устанавливается число контейнеров, из которых отбираются пробы, и та часть контейнера, откуда берется проба, а также количество материалов, которое отбирается из каждого контейнера. Число контейнеров для отбора проб и размер пробы указываются в плане отбора проб, в котором учитывается критичность материалов, изменчивость свойств материалов, предшествующий опыт работы с поставщиком в отношении качества, а также количество, необходимое для анализа. 7.34. Отбор проб проводят в определенных местах и в соответствии с инструкциями, предназначенными для предотвращения контаминации отобранной пробы и других материалов. 7.35. Контейнеры, из которых отбирают пробы, открывают осторожно и немедленно закрывают после отбора пробы. Их маркируют для указания факта отбора пробы.
	7.4. Хранение 7.40. Обращение с материалами и их хранение осуществляется таким образом, чтобы предотвратить их разложение, контаминацию и перекрестную контаминацию. 7.41. Материалы, хранящиеся в фибровых барабанах, мешках или ящиках, не размещают на полу и располагают таким образом, чтобы дать возможность при необходимости провести очистку и осмотр. 7.42. Материалы хранят при условиях и в течение периода, которые не оказывают неблагоприятного воздействия на их качество; необходимо следить, чтобы материалы, поступившие первыми, были использованы в первую очередь. 7.43. Некоторые материалы в соответствующих контейнерах хранятся вне помещений при условии, что идентифицирующие этикетки остаются разборчивыми, а контейнеры надлежащим образом очищают перед вскрытием и использованием. 7.44. Отклоненные материалы маркируются и находятся под контролем в карантине, чтобы предотвратить их несанкционированное использование в производстве.
	7.5. Повторная оценка 7.50. По мере необходимости материалы подвергают повторной оценке, для того чтобы определить их пригодность для использования.
8.	**Технологический процесс и контроль в процессе производства**
	8.1. Технологические операции 8.10. Исходное сырье для производства промежуточной продукции и АФС взвешивают или отмеривают в соответствующих условиях, не оказывающих влияния на его пригодность для использования. Для весов и устройств для измерения объема достигается точность, приемлемая для предполагаемого использования. 8.11. Если исходное сырье делят на несколько порций для последующего использования в технологических операциях, соответствующий по объему контейнер, в который поступает исходное сырье, маркируется таким образом, чтобы была в наличии следующая информация: название исходного сырья и (или) его код; номер, присвоенный при приемке, или контрольный номер; масса или объем исходного сырья в новом контейнере; при необходимости дата проведения повторной оценки или повторных испытаний. 8.12. Устанавливается наблюдение за критическими операциями взвешивания, отмеривания или разделения, удостоверяется выполнение указанных операций либо подвергается эквивалентному контролю. Перед использованием исходного сырья производственный персонал убеждается в том, что оно действительно является тем сырьем, которое указано в форме для записи по производству серии для данной промежуточной продукции или АФС. 8.13. Устанавливается наблюдение за любыми другими критическими технологическими операциями или они подвергаются эквивалентному контролю. 8.14. На определенных стадиях технологического процесса фактические выходы

сопоставляют с ожидаемыми. Ожидаемые выходы и соответствующие пределы определяют 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.

8.15. Любое отклонение оформляется документально и объясняется. Любое критическое отклонение расследуется.

8.16. Технологический статус основных единиц оборудования указывается либо на конкретных единицах оборудования, либо в соответствующей документации, либо с использованием систем компьютерного контроля, либо с помощью альтернативных методов.

8.17. Материалы, предназначенные для повторной обработки или переработки, надлежащим образом контролируются для предотвращения несанкционированного использования.

8.2. Ограничение времени выполнения операций

8.20. Если в технологической инструкции установлены ограничения времени, они соблюдаются для обеспечения качества промежуточной продукции и АФС. Отклонения от этих ограничений оформляют документально и проводят их оценку. Такие ограничения не требуются при проведении технологического процесса до достижения установленных значений параметров, поскольку завершение реакций или стадий процесса определяется посредством отбора проб и испытаний в процессе производства.

8.21. Промежуточную продукцию, предназначенную для дальнейшей обработки, хранят при определенных условиях, чтобы обеспечить ее пригодность для дальнейшего использования.

8.3. Отбор проб и контроль в процессе производства

8.30. Разрабатываются письменные инструкции мониторинга 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 определяются на основании информации, полученной на стадии разработки, или на основании предшествующего опыта производства.

8.31. Критерии приемлемости, тип и объем испытаний зависят от природы выпускаемых промежуточной продукции и АФС, реакции или стадии процесса и степени влияния технологического процесса на непостоянство качества продукции. На начальных стадиях процесса проводят менее жесткий контроль, тогда как на более поздних стадиях процесса проводят более жесткий контроль.

8.32. Критические этапы контроля в процессе производства и мониторинг критических процессов, включая точки и методы контроля, излагаются в письменном виде и утверждаются отделом качества.

8.33. Контроль в процессе производства осуществляется квалифицированным производственным персоналом, корректировка процесса осуществляется без предварительной санкции отдела качества, если она проводится в заранее установленных пределах, утвержденных отделом качества. Все испытания и их результаты полностью оформляются документально как часть записей на серию или досье на серию.

8.34. Методы отбора проб для материалов, находящихся в процессе производства, промежуточной продукции и АФС, приводятся в письменных инструкциях. Планы отбора проб и методики базируются на научно обоснованном порядке отбора проб.

8.35. Отбор проб в процессе производства осуществляют с использованием процедур, предусматривающих предотвращение контаминации отобранного материала и другой промежуточной продукции или АФС. Для обеспечения сохранения целостности образцов после отбора разрабатывают соответствующие процедуры.

8.36. При проведении испытаний в процессе производства, которые осуществляют с целью мониторинга и (или) корректировки процесса не требуется расследовать случаи несоответствия спецификациям.

8.4. Смешивание серий промежуточной продукции или АФС

8.40. В части II настоящего Стандарта смешивание определяется как процесс объединения веществ в рамках одной спецификации для получения однородной промежуточной продукции или АФС. Смешивание в процессе производства частей одной и той же серии или объединение частей различных серий для последующей обработки считается частью технологического процесса и не рассматривается как смешивание.

8.41. Смешивание серий, не отвечающих требованиям спецификаций, с другими сериями с целью обеспечения соответствия спецификациям является недопустимым. Каждая серия, входящая в состав смеси, производится по установленной технологии, индивидуально испытывается и соответствует установленным спецификациям перед смешиванием.

8.42. 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.

8.43. Процессы смешивания надлежащим образом контролируются и оформляются документально. Полученную в результате смешивания серию, где применимо, подвергают испытаниям на соответствие установленным спецификациям.

8.44. Необходимо, чтобы записи, относящиеся к серии (досье на серию), отражающие смешивание, обеспечивали возможность обратного прослеживания отдельных серий, из которых сделана смесь.

8.45. 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 критических характеристик, например, распределения частиц по размерам, насыпной плотности и плотности при уплотнении, на которые оказывает влияние процесс смешивания.

8.46. Если смешивание оказывает отрицательное воздействие на стабильность, проводят испытания стабильности окончательных серий, полученных в результате смешивания.

8.47. Дату окончания срока годности или дату проведения повторных испытаний серии, полученной в результате смешивания, определяют на основании даты производства самых старых остатков или самой старой серии в смеси.

8.5. Контроль контаминации

8.50. Остатки веществ вносятся в последующие серии той же промежуточной продукции или АФС при условии соответствующего контроля. Это относится к остаткам, налипшим на стенку измельчителя, слою влажных кристаллов, оставшихся на стенках бака центрифуги после разгрузки, и остаткам, образовавшимся в результате неполной выгрузки жидкостей или кристаллов из рабочей емкости при переносе вещества на следующую стадию процесса. Такое внесение не влечет за собой переноса продуктов разложения или микробной контаминации, которые отрицательно влияют на установленный профиль примесей АФС.

8.51. Технологические операции проводятся таким образом, чтобы предотвратить контаминацию промежуточной продукции или АФС другими веществами.

8.52. С целью предотвращения контаминации соблюдаются особые меры предосторожности при работе с АФС после ее очистки.

9. Упаковка и идентифицирующая маркировка АФС и промежуточной продукции

9.1. Общие требования

9.10. Имеются письменные 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.

9.11. Материалы для упаковки и маркировки соответствуют установленным спецификациям . Те из них, которые не соответствуют таким спецификациям, отклоняются для предотвращения их использования при выполнении операций, для которых они непригодны.

9.12. Ведутся записи для каждой поставки этикеток и упаковочных материалов с указанием данных об их приемке, проверке или испытании, а также об их принятии или отклонении.

9.2. Упаковочные материалы

9.20. Контейнеры или упаковки обеспечивают надлежащую защиту от порчи или контаминации промежуточной продукции или АФС во время транспортирования и хранения в рекомендуемых условиях.

9.21. Чистые контейнеры или упаковки, если этого требует характер промежуточной продукции или АФС, подвергаются санитарной обработке для обеспечения их пригодности для использования по назначению. Такие контейнеры или упаковки не обладают химической активностью, абсорбирующими свойствами и не служат источником посторонних примесей, чтобы не вызывать изменений качества промежуточной продукции или АФС сверх пределов, установленных в спецификации.

9.22. Если контейнеры или упаковки предназначены для повторного использования, они очищаются в соответствии с письменными инструкциями, а все предыдущие этикетки удаляются или стираются.

9.3. Выдача этикеток и контроль

9.30. Доступ в зоны хранения этикеток разрешается только лицам, имеющим соответствующие полномочия.

9.31. Применяются процедуры сопоставления количества выданных, использованных и возвращенных этикеток, чтобы оценить расхождения между количеством маркированных упаковок и количеством выданных этикеток. Факты расхождения расследуются, а полученные результаты утверждаются отделом (отделами) качества.

9.32. Все неиспользованные этикетки с номерами серий или другой печатной информацией, относящейся к этим сериям, уничтожаются. Возвращенные этикетки содержатся и хранятся таким образом, чтобы предотвратить перепутывание и обеспечить надлежащую идентификацию.

9.33. Устаревшие этикетки и этикетки с просроченными датами уничтожаются.

9.34. Оборудование, используемое для печатания этикеток при операциях упаковки, контролируются в целях обеспечения соответствия всех оттисков печатному тексту, указанному в записях по производству серии.

9.35. Отпечатанные этикетки, выдаваемые для определенной серии, тщательно проверяются в отношении их подлинности и соответствия спецификациям, приведенным в основных записях производства. Результаты такой проверки оформляются документально.

9.36. Образец отпечатанной этикетки, соответствующий использованным этикеткам, включают в записи по производству серии.

9.4. Операции по упаковке и маркировке

9.40. В наличии имеются документально оформленные инструкции, предназначенные для обеспечения правильного использования упаковочных материалов и этикеток.

9.41. В операциях по маркировке предусматривается предотвращение перепутывания. Предпринимается физическое или пространственное разделение работ, связанных с разной промежуточной продукцией или АФС.

9.42. 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.

9.43. Если промежуточная продукция или АФС предназначены для транспортирования за пределы сферы контроля системы управления материалами производителя, то на этикетке указывается также название и адрес производителя, количество содержимого, особые условия транспортирования и любые специальные узаконенные требования. Для промежуточной продукции и АФС, которые имеют установленный срок годности, на этикетке и в сертификате анализа указывается дата истечения срока годности. Для промежуточной продукции и АФС, для которых установлена дата повторных испытаний, эту дату указывают

	на этикетке и (или) в сертификате анализа. 9.44. Помещения и оборудование для упаковки и маркировки проверяются непосредственно перед их использованием, для того чтобы убедиться, что удалены все материалы, которые не нужны для следующей операции упаковки. Такая проверка оформляется документально в записях по производству серии, в журналах по использованию помещений и эксплуатации оборудования или отражается в другой системе документального оформления. 9.45. Упакованную и маркированную промежуточную продукцию или АФС проверяют, чтобы убедиться, что первичная и вторичная упаковка для серии имеет правильную маркировку. Эта проверка является частью операции по упаковке. Результаты такой проверки отражаются в записях по производству серии или в документах по контролю. 9.46. Упаковки с промежуточной продукцией или АФС, подлежащие транспортированию за пределы сферы контроля производителя, пломбируют таким образом, чтобы в случае нарушения или отсутствия пломбы получатель мог обратить внимание на возможность изменения содержимого.
10.	**Хранение и реализация**
	10.1. Хранение на складе 10.10. Для хранения всех материалов при соответствующих условиях, например, контролируемые температура и влажность, когда это необходимо предусматриваются помещения и технические средства. Ведутся записи параметров эти х условий, если они являются критическими для сохранения свойств материалов. 10.11. Если не имеется другой системы для предотвращения непреднамеренного или несанкционированного использования находящихся в карантине, отклоненных, возвращенных или отозванных материалов, то выделяются отдельные зоны для временного хранения указанных материалов до принятия решения об их использовании.
	10.2. Реализация 10.20. Реализация АФС и промежуточных продуктов третьим сторонам допускается только после выдачи разрешения отдела (отделов) качества на их выпуски подтверждения соответствия серии Уполномоченным лицом. АФС и промежуточная продукция в статусе карантина передаются в другое подразделение, находящееся в сфере контроля производителя, если это разрешено отделом (отделами) качества и при наличии соответствующего контроля и документации. 10.21. Условия транспортирования АФС и промежуточной продукции не оказывают отрицательного воздействия на их качество. 10.22. Особые условия транспортирования или хранения АФС или промежуточной продукции указываются на этикетке. 10.23. Производитель убеждается в том, что подрядчик, ответственный за перевозку АФС или промежуточной продукции, осведомлен о соответствующих условиях транспортирования и хранения и соблюдает их. 10.24. Имеется система, позволяющая быстро установить пути реализации каждой серии промежуточной продукции и (или) АФС, что дает возможность их отзыва.
11.	**Лабораторный контроль**
	11.1. Общий контроль 11.10. Независимый отдел качества имеет в своем распоряжении соответствующие лабораторные помещения и оборудование. 11.11. В наличии имеются 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 6.6. части II настоящего Стандарта. 11.12. Все спецификации, планы отбора проб и методики испытаний научно обоснованы и пригодны для гарантии того, 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. Спецификации регистрационного досье допускается дополнять спецификациями. Спецификации, планы отбора проб и методики испытаний, включая вносимые в эти документы изменения, составляются соответствующим подразделением, проверяются и утверждаются отделом (отделами) качества.

11.13. Для АФС разрабатываются надлежащие спецификации, соответствующие принятым стандартам и согласующиеся с процессом производства. Спецификации включают контроль примесей. Если имеется спецификация для АФС в отношении микробиологической чистоты, то для общего количества микроорганизмов и при указании недопустимых микроорганизмов устанавливаются пределы, требующие принятия мер, и эти требования соблюдаются. Если имеется спецификация для АФС в отношении содержания эндотоксинов, то устанавливаются соответствующие пределы, требующие принятия мер, и эти требования соблюдаются.

11.14. Все процедуры лабораторного контроля проводятся в соответствии с утвержденными инструкциями и оформляются в письменном виде во время выполнения. Любые отклонения от вышеуказанных процедур оформляются документально и объясняются.

11.15. Любые полученные данные о несоответствии спецификации расследуются и документально оформляются согласно установленной процедуре. В соответствии с этой процедурой данные анализируются, дается оценка того, имеются ли существенные проблемы, определяются необходимые корректирующие действия и делаются соответствующие выводы. Любой повторный отбор проб и (или) проведение повторных испытаний после получения результатов несоответствия спецификации выполняются согласно письменной процедуре.

11.16. Реактивы и стандартные растворы готовятся и маркируются в соответствии с письменными инструкциями. На посуде с аналитическими реактивами или стандартными растворами, если это целесообразно указывается дата, до которой они могут использоваться: «использовать до».

11.17. При производстве АФС при необходимости имеются первичные стандартные образцы . Источник каждого первичного стандартного образца фиксируется 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, используются без проведения их испытаний.

11.18. При отсутствии первичного стандартного образца у официально признанного источника разрабатывается «внутренний» первичный стандартный образец. Для достоверного установления подлинности и чистоты такого первичного стандартного образца следует провести надлежащие испытания. Необходимо сохранять соответствующую документацию проведения этих испытаний.

11.19. Вторичные стандартные образцы готовятся, идентифицируются, испытываются, утверждаются и хранятся надлежащим образом. Перед первым использованием определяют пригодность каждой серии вторичного стандартного образца путем сравнения с первичным стандартным образцом. Каждую серию вторичного стандартного образца периодически подвергают повторной квалификации в соответствии с письменным протоколом.

11.2. Испытания промежуточных продуктов и АФС

11.20. Для каждой серии промежуточной продукции и АФС проводятся необходимые лабораторные испытания с целью подтверждения соответствия спецификациям.

11.21. Для каждого АФС устанавливается профиль примесей, описывающий идентифицированные и не идентифицированные примеси, присутствующие в типичной серии, полученной в результате определенного контролируемого технологического процесса. Профиль примесей включает идентификацию или какую-либо качественную аналитическую характеристику, пределы содержания каждой обнаруживаемой примеси и классификацию каждой идентифицированной примеси. Профиль примесей зависит от особенностей технологического процесса и происхождения АФС. Нет необходимости определять профиль примесей для АФС растительного или животного происхождения. Вопросы, связанные с биотехнологией, регулируются соответствующими нормативными правовыми актами.

11.22. Профиль примесей через определенные промежутки времени сравнивают 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.

11.23. Проводятся соответствующие микробиологические испытания для каждой серии промежуточной продукции и АФС, если их микробиологическая чистота нормируется.

11.3. Валидация аналитических методик указана в разделе 12 части II настоящего Стандарта.

11.4. Сертификаты анализа

11.40. Для каждой серии промежуточной продукции или АФС выдается оригинал сертификата анализа при его запросе.

11.41. Сертификат анализа содержит информацию о названии 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 указывают на этикетке и (или) в сертификате анализа.

11.42. В сертификате приводится перечень всех испытаний, проведенных в соответствии с фармакопейными требованиями или требованиями потребителя, включая допустимые пределы , а также полученные числовые результаты, если результаты испытаний таковыми являются.

11.43. Сертификат датируется и подписывается правомочным персоналом отдела (отделов) качества; содержит наименование, адрес и номер телефона первоначального производителя. Если анализ был проведен предприятием по переупаковке или повторной обработке, в сертификате анализа указывается его наименование, адрес, номер телефона и дается ссылка на наименование первоначального производителя.

11.44. Если предприятием по переупаковке или повторной обработке, поставщиками или лицами, действующими от их имени, выдаются новые сертификаты, то в них указывается название, адрес и номер телефона лаборатории, проводившей анализы. Такие сертификаты также содержат ссылку на наименование и адрес первоначального производителя и на первоначальный сертификат серии, копия которого прилагается.

11.5. Контроль стабильности АФС

11.50. Разрабатывается документально оформленная программа продолжающихся испытаний , предназначенная для контроля стабильности характеристик АФС; полученные результаты используют для подтверждения надлежащих условий хранения и дат проведения повторных испытаний или истечения срока годности.

11.51. Методики испытаний, используемые при исследовании стабильности, проходят валидацию и позволяют получать необходимые данные о стабильности.

11.52. Образцы для испытания на стабильность хранят в контейнерах, упаковках, моделирующих коммерческий контейнер.

11.53. В программу мониторинга стабильности для подтверждения дат проведения повторных испытаний или истечения срока годности включаются первые три реализуемые производственные серии. Однако если данные предварительного исследования свидетельствуют, что АФС может сохранять стабильность, по крайней мере, в течение двух лет - используют менее трех серий.

11.54. После этого 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 проводят ее испытания для подтверждения стабильности.

11.55. Для АФС с короткими сроками хранения испытания проводят чаще. Если имеются данные, подтверждающие, что стабильность АФС сохраняется, то рассматривается вопрос об удлинении периодов между испытаниями.

11.56. Необходимо, чтобы условия хранения при испытаниях на стабильность соответствовали нормативным правовым актам в отношении стабильности.

11.6. Даты истечения срока годности и проведения повторных испытаний

	11.60. 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 в наличии имеется информация, подтверждающая ее стабильность. 11.61. Даты истечения срока годности или проведения повторных испытаний АФС основываются на результатах оценки данных, полученных при изучении стабильности. Общепринятой практикой является использование даты проведения повторных испытаний, а не даты истечения срока годности. 11.62. Предварительные даты истечения срока годности или проведения повторных испытаний АФС основываются на результатах, полученных для опытных серий, если: 1) для опытных серий используются способ производства и процедуры, моделирующие окончательный процесс промышленного производства; 2) качество АФС соответствует качеству вещества, которое будет выпускаться в промышленном масштабе. 11.63. Для проведения повторных испытаний отбираются репрезентативные образцы.
	11.7. Архивные образцы 11.70. Архивные образцы упаковывают и хранят с целью возможной оценки качества серий АФС в будущем, но не для проведения испытаний на стабильность. 11.71. Архивные образцы каждой серии АФС, надлежащим образом маркированные, хранятся в течение одного года после даты истечения срока годности серии, которая определяется производителем или в течение трех лет после реализации серии в зависимости от того, какой срок является более длительным. Архивные образцы АФС с установленной датой повторных испытаний хранятся в течение трех лет после того, как серия была полностью реализована производителем. 11.72. При хранении архивного образца используется такая же система упаковки, в которой хранится АФС, или такая, которая эквивалентна системе упаковки, предназначенной для продажи, или обеспечивает лучшую защиту. Хранению подлежат количества, достаточные для проведения, как минимум, двух полных анализов в соответствии с фармакопейными требованиями или при отсутствии фармакопейной статьи – двух полных анализов в соответствии со спецификацией.
12.	**Валидация**
	12.1. Политика валидации 12.10. Общая политика производителя в отношении намерений 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 оформляется документально. 12.11. Критические параметры или показатели качества определяют на стадии разработки или на основании данных предварительного опыта работы, также определяют диапазоны значений этих критических параметров или показателей качества, необходимые для обеспечения воспроизводимости процесса. При этом необходимо: определить критические показатели качества АФС как продукции; указать параметры процесса, которые влияют на критические показатели качества АФС; установить диапазон значений каждого критического параметра процесса, который предполагается использовать при серийном производстве и контроле процесса. 12.12. Операции, которые считаются критическими для качества и чистоты АФС, подлежат валидации.
	12.2. Документация по валидации 12.20. Для каждого процесса, подлежащего валидации, следует разработать протокол валидации. Этот протокол проверяется и утверждается отделом (отделами) качества и другими соответствующими службами. 12.21. В протоколе валидации определяются критические стадии процесса и критерии приемлемости, а также вид проводимой валидации: ретроспективная, перспективная,

сопутствующая и количество производственных циклов.

12.22. Отчет о валидации содержит перекрестные ссылки на протокол валидации и обобщает полученные результаты, объясняет любые обнаруженные отклонения с соответствующими выводами, включающими рекомендуемые изменения для исправления недостатков.

12.23. Любые отклонения от протокола валидации оформляются документально с соответствующим обоснованием.

12.3. Квалификация

12.30. До начала работ по валидации процесса следует завершить надлежащую квалификацию критического оборудования и вспомогательных систем. Квалификацию обычно проводят по следующим этапам по отдельности или в совокупности:

квалификация проекта - документально оформленное подтверждение того, что предложенный проект производственных помещений, оборудования или систем является пригодным для применения по назначению;

квалификация монтажа - 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 функционирования - 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 - 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.

12.4. Подходы к валидации процесса

12.40. Валидация процесса – это документально оформленное доказательство того, что процесс, функционирующий в пределах установленных параметров, обеспечивает эффективное и с воспроизводимыми результатами производство промежуточной продукции или АФС, соответствующих предварительно заданным спецификациям и показателям качества.

12.41. Существует три подхода к валидации. Перспективная валидация является предпочтительным подходом, но имеются исключения, позволяющие использовать другие подходы. Эти подходы и их применимость описаны ниже.

12.42. Перспективную валидацию обычно выполняют для всех процессов, связанных с производством АФС, как указано в пункте 12.12 части II настоящего Стандарта. Перспективная валидация, проводимая для процесса, связанного с производством АФС, завершается до начала реализации готового лекарственного препарата, произведенного из этой АФС.

12.43. 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 выпускаются и используются для производства лекарственного препарата, предназначенного для реализации, при условии полного контроля и мониторинга серий АФС.

12.44. Ретроспективная валидация проводится как исключение для хорошо организованных процессов, в которые не было внесено значительных изменений для получения АФС требуемого качества вследствие изменений исходного сырья, оборудования, систем, технических средств или технологического процесса. Такой подход к валидации используется, если:

1) определены критические показатели качества и критические параметры процесса;

2) установлены надлежащие критерии приемлемости и контроля в процессе производства;

3) отсутствовали существенные сбои в ходе процесса или дефекты продукции по

причинам, не связанным с ошибками оператора или отказами оборудования;

4) были установлены профили примесей для данной АФС.

12.45. 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 достаточно для доказательства постоянства процесса. В целях получения данных для ретроспективной валидации процесса проводится испытание архивных образцов.

12.5. Программа валидации процесса

12.50. Количество производственных циклов, необходимых для валидации, зависит от сложности процесса или от значимости изменений процесса, подлежащих рассмотрению. Для перспективной и сопутствующей валидации используются данные, полученные для трех последовательных производственных серий продукции надлежащего качества. Однако могут быть ситуации, когда для доказательства постоянства процесса необходимы дополнительные производственные циклы. Для оценки постоянства процесса при ретроспективной валидации, исследуются данные для 10-30 последовательных серий, но при соответствующем обосновании это число может быть уменьшено.

12.51. Во время проведения исследований по валидации процесса контролируют и проверяют его критические параметры. Параметры процесса, не связанные с качеством, например, переменные, контролируемые в целях сокращения потребления энергии или использования оборудования, допускается не включать в валидацию процесса.

12.52. Валидация процесса подтверждает, что профиль примесей для каждого АФС находится в заданных пределах. Профиль примесей сходен либо лучше в сравнении с ранее полученным профилем, а также в соответствующих случаях с профилем примесей, установленным при разработке процесса, или серий, использованных для основных клинических и токсикологических исследований.

12.6. Периодическая проверка валидированных систем

12.60. Системы и процессы подвергают периодической оценке для подтверждения того, что они по-прежнему функционируют правильным образом. Если в процесс или систему не было внесено существенных изменений и обзор качества подтвердил, что система или процесс постоянно обеспечивают производство материала, соответствующего спецификациям, то отсутствует необходимость в проведении повторной валидации.

12.7. Валидация очистки

12.70. Процедуры очистки проходят валидацию. Обычно валидацию очистки проводят в случаях, при которых контаминация или перенос веществ представляют наибольшую опасность для качества АФС. Например, на начальных стадиях технологического процесса может не требоваться проведение валидации процедур очистки оборудования, если остаточные вещества удаляют на последующих стадиях очистки.

12.71. Валидация процедур очистки отражает фактический характер использования оборудования. Если разные АФС или различную промежуточную продукцию производят на одном и том же оборудовании и это оборудование очищают одним и тем же способом, то для валидации очистки выбирается репрезентативная промежуточная продукция или АФС. Такой выбор основывается на данных о растворимости и трудностях очистки, а также на расчете предельного содержания остатков, принимая во внимание их активность, токсичность и стабильность.

12.72. В протоколе валидации очистки описывается оборудование, подлежащее очистке, процедуры, материалы, приемлемые уровни очистки, контролируемые и регулируемые параметры и аналитические методики. В протоколе также указываются виды отбираемых проб , способы их отбора и маркировки.

12.73. Для обнаружения как нерастворимых, так и растворимых остатков методы отбора проб включают, исходя из ситуации, забор мазков, смывов или другие методы, например, прямую экстракцию. Используемые методы отбора проб позволяют количественно определять уровни остатков на поверхностях оборудования после очистки. Метод отбора проб посредством забора мазков может оказаться практически неосуществимым, если

	контактирующие с продуктом поверхности являются труднодоступными вследствие конструктивных особенностей оборудования, например, внутренние поверхности шлангов, транспортных трубопроводов, емкости реакторов с узкими люками, а также небольшое по размеру сложное оборудование и (или) если существуют ограничения процесса, например, обработка токсичных веществ. 12.74. Используются валидированные аналитические методики, обладающие достаточной чувствительностью для обнаружения остатков или контаминантов. Предел обнаружения каждой аналитической методики является достаточным для обнаружения определенного приемлемого уровня остатка или контаминанта. Для методики устанавливают достигаемый уровень извлечения вещества. Пределы содержания остатков практичные, достижимые, проверяемые и основываются на содержании наиболее вредного остатка. Пределы устанавливают, основываясь на минимальном обладающем известной фармакологической, токсикологической или физиологической активностью количестве АФС или ее наиболее вредного компонента. 12.75. Для процессов, в которых существует необходимость снижения общего количества микроорганизмов или эндотоксинов в АФС, или для других процессов, где имеет значение такая контаминация, например, производство нестерильных АФС, используемых для производства стерильных лекарственных препаратов, исследование очистки или санитарной обработки оборудования проводят в отношении контаминации микроорганизмами и эндотоксинами. 12.76. Процедуры очистки контролируют с определенной периодичностью после валидации , чтобы убедиться, что эти процедуры являются эффективными при их использовании во время текущего технологического процесса. Чистоту оборудования, когда это осуществимо, контролируют посредством проведения аналитических испытаний и визуального осмотра. Визуальный осмотр позволяет обнаружить значительные скопления контаминантов на небольших участках, которые могут оказаться не обнаруженными иным способом при отборе проб и (или) анализе.
	12.8. Валидация аналитических методик 12.80. Если используемые аналитические методики не включены в соответствующую Фармакопею или в другие признанные стандарты, то они проходят валидацию. Пригодность всех используемых методик испытаний проверяется в реальных условиях применения и оформляется документально. 12.81. Валидацию методик проводят с учетом обоснования характеристик, приведенных в соответствующих нормативных правовых актах по валидации аналитических методик. Объем проводимой аналитической валидации зависит от цели анализа и стадии технологического процесса производства АФС. 12.82. До начала валидации аналитических методик проводят соответствующую квалификацию аналитического оборудования. 12.83. Ведут полные записи любых изменений валидированной аналитической методики. Такие записи отражают причину изменения и соответствующие данные для подтверждения того, что изменение приводит к результатам, которые столь же точны и надежны, как и результаты, полученные с помощью принятой методики.
13.	**Контроль изменений**
	13.10. Разрабатывается формализованная система контроля изменений для оценки изменений, которые влияют на производство и контроль промежуточной продукции и АФС. 13.11. Предусматриваются 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. 13.12. Любые предложения по изменениям, касающимся соблюдения требований настоящего Стандарта, составляются, проверяются и утверждаются соответствующими подразделениями, а затем проверяются и утверждаются отделом (отделами) качества.

	13.13. Оценивается возможное влияние предложенного изменения на качество промежуточной продукции или АФС. Процедура классификации изменений помогает в определении объема испытаний, валидации и документации, требуемых для обоснования изменений, вносимых в валидированный процесс. Изменения классифицируются в зависимости от их характера и объема, а также влияния, которое они оказывают на процесс. С учетом обоснованного заключения определяют, какие дополнительные испытания и исследования по валидации необходимы для обоснования таких изменений. 13.14. При внедрении утвержденных изменений принимают меры по пересмотру документов , на содержание которых влияют эти изменения. 13.15. После внедрения изменения проводят оценку первых серий, произведенных или испытанных после внесения этого изменения. 13.16. Оценивается возможность воздействия критических изменений на стабильность и, следовательно, на установленные даты повторных испытаний или даты истечения срока годности. При необходимости образцы промежуточной продукции или АФС, которые были произведены посредством измененного процесса, вводятся в программу ускоренного изучения стабильности и (или) включаются в программу мониторинга стабильности. 13.17. Соответствующие производители лекарственных препаратов, в том числе в форме нерасфасованных продуктов информируются об изменениях в установленных технологических процессах и процедурах контроля процесса, которые влияют на качество АФС.
14.	**Отклонение и повторное использование материалов**
	14.1. Отклонение 14.10. Промежуточную продукцию и АФС, которые не соответствуют установленным спецификациям, четко маркируют соответствующим образом и содержат в условиях карантина . Такую промежуточную продукцию или АФС подвергают повторной обработке или переработке . Окончательное решение в отношении отклоненных материалов оформляется документально.
	14.2. Повторная обработка 14.20. Повторное введение в процесс промежуточной продукции или АФС, включая продукцию, не соответствующую стандартам или спецификациям, и их повторная обработка путем повторения стадии кристаллизации или других соответствующих стадий обработки такими химическими и физическими способами, как дистилляция, фильтрация, хроматографирование, измельчение, являющихся частью установленного производственного процесса, обычно считается приемлемым. Однако, если повторная обработка используется для большинства серий, то ее включают в качестве части стандартного технологического процесса. 14.21. 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. 14.22. Введение непрореагировавшего вещества вновь в процесс и повторное проведение химической реакции считают повторной обработкой, если это не является частью установленного процесса. Такой повторной обработке предшествует тщательная оценка, гарантирующая, что это не повлияет отрицательно на качество промежуточной продукции или АФС вследствие возможного образования побочных продуктов и веществ, прореагировавших сверх установленной нормы.
	14.3. Переработка 14.30. Перед принятием решения о переработке серий, не соответствующих установленным нормам или спецификациям, следует провести расследование причин такого несоответствия. 14.31. Серии, подвергнутые переработке, являются 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 разрешается к выпуску сразу после подтверждения ее приемлемости. 14.32. В наличии имеются 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 пользуются дополнительными методиками.
	14.4. Регенерация материалов и растворителей 14.40. Регенерация реактивов, промежуточной продукции или АФС считается допустимой при условии наличия утвержденных процедур регенерации и соответствия регенерированных материалов спецификациям, подходящим для их предполагаемого использования. 14.41. Допускается регенерация и повторное использование растворителей в тех же или других процессах при условии, что процедуры регенерации контролируют и проверяют для обеспечения соответствия растворителей соответствующим стандартам перед их повторным использованием или смешиванием с другими одобренными материалами. 14.42. Новые и регенерированные растворители и реактивы смешивают, если в ходе соответствующих испытаний показана их пригодность для всех технологических процессов, в которых они используются. 14.43. Использование регенерированных растворителей, маточных жидкостей и других регенерированных веществ оформляется документально.
	14.5. Возврат 14.50. Возвращенную промежуточную продукцию или возвращенные АФС маркируют соответствующим образом и содержат в условиях карантина. 14.51. Если условия, в которых хранились или транспортировались возвращенная промежуточная продукция или возвращенные АФС до или в процессе их возврата, или состояние их контейнеров, упаковки вызывают сомнения относительно их качества, то возвращенная промежуточная продукция или возвращенные АФС подлежат повторной обработке , переработке или уничтожению в зависимости от конкретной ситуации. 14.52. Ведутся записи возврата промежуточной продукции или АФС. Для каждого возврата в документации указывают: название и адрес грузополучателя; наименование промежуточной продукции или АФС, номер серии и возвращенное количество ; причину возврата; указание на использование или уничтожение возвращенной промежуточной продукции или АФС.
15.	**Претензии и отзывы**
	15.10. Все претензии, касающиеся качества, полученные в устной или письменной форме , оформляются документально и расследуются согласно письменной инструкции. 15.11. Записи рассмотрения претензий содержат: наименование и адрес предъявившего претензию; фамилию, имя, отчество, при необходимости – должность лица, предъявившего претензию, и номер его телефона; суть претензии, включая название и номер серии АФС; дату поступления претензии; первоначально принятые меры с указанием даты и лица, принявшего меры; любые дальнейшие действия; ответ, отправленный лицу, предъявившему претензию, включая дату отправки ответа; окончательное решение относительно серии или партии промежуточной продукции или АФС . 15.12. Записи рассмотрения претензий сохраняют для оценки тенденций, частоты поступления претензий и их серьезности для принятия дополнительного и, при

	необходимости, немедленного корректирующего действия. 15.13. Имеется письменная процедура для определения обстоятельств, при которых рассматривают вопрос об отзыве промежуточной продукции или АФС. 15.14. Процедура отзыва определяет, кто принимает участие в оценке информации, как начинать процедуру отзыва, кого следует проинформировать об отзыве и как следует поступать с отозванным материалом. 15.15. В случае серьезной или потенциально угрожающей жизни ситуации следует проинформировать об этом уполномоченные органы и обратиться к ним за консультацией.
16.	**Производство по контракту, включая лаборатории**
	16.10. Производители, работающие по контрактам, включая лаборатории, соблюдают требования настоящего Стандарта. Уделяется особое внимание предотвращению перекрестной контаминации и обеспечению прослеживаемости. 16.11. Заказчик оценивает производителей, работающих по контракту, включая лаборатории, с целью оценки соответствия требованиям настоящему Стандарту конкретных операций, выполняемых на участках производителя, работающего по контракту. 16.12. Имеется утвержденный письменный контракт или официальное соглашение между заказчиком и исполнителем, в котором подробно определены обязанности в отношении соблюдения требований настоящего Стандарта, включая мероприятия каждой из сторон в отношении качества. 16.13. Контракт позволяет заказчику проводить аудит производства исполнителя на соответствие требованиям настоящего Стандарта. 16.14. Если разрешено выполнение работ по субподрядам, то исполнитель не передает третьей стороне какую-либо часть доверенных ему по контракту работ без предварительной оценки и утверждения соглашений заказчиком. 16.15. Производственные и лабораторные записи хранят на участке, на котором выполнялись работы; обесечивается их доступность. 16.16. Не допускается внесение изменений в технологический процесс, оборудование, методики испытаний, спецификации или другие требования контракта, относящиеся к предмету контракта, без уведомления заказчика и утверждения им изменений.
17.	**Поставщики или лица, действующие от их имени, дистрибьюторы, предприятия по переупаковке и перемаркировке**
	17.1. Область применения 17.10. Данный раздел относится к лицам и организациям, не являющимся первоначальным производителем, которые продают и (или) приобретают, переупаковывают, перемаркировывают, поставляют и хранят АФС или промежуточную продукцию. 17.11. Поставщики или лица, действующие от их имени, дистрибьюторы, предприятия по переупаковке и перемаркировке соблюдают требования настоящего Стандарта.
	17.2. Прослеживаемость реализованных АФС и промежуточной продукции 17.20. Поставщики или лица, действующие от их имени, дистрибьюторы, предприятия по переупаковке и перемаркировке обеспечивают полную прослеживаемость поставляемых ими АФС и промежуточной продукции. Для этого имеются и хранятся следующие документы: название первоначального производителя; адрес первоначального производителя; заказы на поставку; накладные, транспортные документы; документация о приемке; название или обозначение АФС или промежуточной продукции; номер серии, присвоенный производителем; записи транспортирования и реализации; оригиналы сертификатов анализа, включая сертификаты, полученные после переупаковки и (или) перемаркировки, а также полученные от первоначального производителя; дата проведения повторных испытаний или дата истечения срока годности.

17.3. Управление качеством

17.30. Поставщики или лица, действующие от их имени, дистрибьюторы, предприятия по переупаковке и перемаркировке создают, документируют и внедряют эффективную систему управления качеством, как указано в разделе 2 части II настоящего Стандарта, а также ведут необходимую документацию.

17.4. Переупаковка, перемаркировка и хранение АФС и промежуточной продукции

17.40. Переупаковка, перемаркировка и хранение АФС и промежуточной продукции осуществляется в соответствии с требованиями настоящего Стандарта, чтобы избежать перепутывания или утраты идентичности либо чистоты АФС или промежуточной продукции.

17.41. Переупаковку осуществляют в соответствующих условиях производственной среды для предотвращения контаминации или перекрестной контаминации.

17.5. Стабильность

17.50. Если АФС или промежуточную продукцию переупаковывают в контейнеры, первичную упаковку, тип которых отличается от используемого производителем АФС или промежуточной продукции, то необходимо исследовать стабильность для обоснования установленных дат истечения срока годности или проведения повторных испытаний.

17.6. Передача информации

17.60. Поставщики или лица, действующие от их имени, дистрибьюторы, предприятия по переупаковке и перемаркировке передают всю информацию о качестве и решениях уполномоченных органов, полученную от производителя АФС или промежуточной продукции, потребителю, а информацию от потребителя – производителю АФС или промежуточной продукции.

17.61. Поставщики или лица, действующие от их имени, дистрибьюторы, предприятия по переупаковке и перемаркировке, поставляющие АФС или промежуточную продукцию потребителю, указывают название первоначального производителя АФС или промежуточной продукции и номер (номера) поставляемой серии.

17.62. Поставщик по запросу уполномоченных органов предоставляет информацию о первоначальном производителе АФС или промежуточной продукции. Первоначальный производитель дает ответы уполномоченному органу непосредственно или через своих официальных посредников в зависимости от юридических отношений между официальными посредниками и первоначальным производителем АФС или промежуточной продукции.

17.63. Специальные требования в отношении сертификатов анализа, описанные в пункте 11.4 части II настоящего Стандарта, подлежат соблюдению.

17.7. Работа с претензиями и отзывами

17.70. Поставщики или лица, действующие от их имени, дистрибьюторы, предприятия по переупаковке и перемаркировке ведут записи рассмотрения претензий и отзывов, как указано в разделе 15 части II настоящего Стандарта, в отношении всех претензий и отзывов, которые попадают в сферу их деятельности.

17.71. При необходимости поставщики или лица, действующие от их имени, дистрибьюторы, предприятия по переупаковке и перемаркировке рассматривают претензию вместе 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 и оформляется документально соответствующей стороной.

17.72. Если претензия касается первоначального производителя АФС или промежуточной продукции, то записи рассмотрения претензий, которые ведут поставщики или лица, действующие от их имени, дистрибьюторы, предприятия по переупаковке или перемаркировке , содержат любые ответы, полученные от первоначального производителя АФС или промежуточной продукции, включая дату и предоставленную информацию.

17.8. Работа с возвратами

17.80. Работу с возвратами продукции проводят в соответствии с требованиями пункта 14.52 части II настоящего Стандарта. Поставщики или лица, действующие от их имени, дистрибьюторы, предприятия по переупаковке или перемаркировке ведут документацию по возвращенным АФС и промежуточной продукции.

18. Специальное руководство по АФС, производимым путем культивирования клеток или ферментации

18.1. Общие требования

18.10. В разделе 18 части II настоящего Стандарта рассматриваются специальные требования относительно контроля АФС или промежуточной продукции, которые производят посредством культивирования клеток или ферментации с использованием природных или рекомбинантных организмов, недостаточно отраженные в предшествующих разделах. Этот раздел не следует рассматривать отдельно от других, поскольку 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 используют рекомбинантные и не рекомбинантные организмы для производства белков и (или) полипептидов, применяют одни и те же принципы ферментации, хотя степень контроля при этом будет различной. В данном разделе указаны эти различия, если они существуют на практике. Степень контроля биотехнологических процессов, используемых для производства белков и полипептидов, выше, чем для классических процессов ферментации.

18.11. 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 данном разделе. По технологии рекомбинантной ДНК также получают определенные АФС с низкой молекулярной массой, такие как антибиотики, аминокислоты, витамины и углеводы. Уровень контроля этих видов АФС аналогичен контролю, применяемому для классической ферментации.

18.12. Термин «классическая ферментация» относится к процессам получения АФС, в которых используются природные микроорганизмы и (или) микроорганизмы, модифицированные общепринятыми методами, например, посредством облучения или химического мутагенеза. АФС, полученные посредством «классической ферментации», обычно являются продуктами с низкой молекулярной массой, такими как антибиотики, аминокислоты, витамины и углеводы.

18.13. 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 включают дополнительные стадии, являющиеся частью производственного процесса, такие 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 осуществляют контроль бионагрузки, контаминации вирусами и (или) эндотоксинами во время производства и мониторинга процесса на соответствующих стадиях.

18.14. Для обеспечения качества промежуточной продукции и (или) АФС на всех стадиях производства устанавливается надлежащий контроль. Хотя часть II настоящего Стандарта применяется, начиная со стадии культивирования клеток или ферментации, предшествующие стадии, например, создание банка клеток осуществляют при надлежащем производственном контроле. Часть II настоящего Стандарта охватывает культивирование клеток или ферментацию, начиная с того момента, когда из банка клеток извлекают флакон с культурой клеток для использования в производстве.

18.15. Для сведения к минимуму риска контаминации используют надлежащее оборудование и проводят контроль производственной среды. Критерии приемлемости для качества производственной среды и частота контроля зависят от стадии и условий

технологического процесса - открытые, закрытые или изолированные системы.

18.16. При технологическом контроле учитывают:

поддержание рабочего банка клеток, если он имеется;

правильный посев и рост культуры;

контроль критических рабочих параметров во время культивирования клеток или ферментации;

контроль процесса роста клеток, их жизнеспособности для большинства процессов культивирования клеток и продуктивности, когда это целесообразно;

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 от ухудшения качества ;

контроль бионагрузки и при необходимости уровней эндотоксинов на соответствующих стадиях технологического процесса;

вопросы вирусной безопасности.

18.17. Если целесообразно, то доказывают, что компоненты сред, белки клеток-хозяев, другие связанные с процессом и сопутствующие продукции примеси и контаминанты удалены.

18.2. Поддержание банка клеток и ведение записей

18.20. Доступ к банкам клеток разрешается только лицам, имеющим на это полномочия.

18.21. Банки клеток хранятся в условиях, специально предназначенных для обеспечения поддержания жизнеспособности клеток и предотвращения контаминации.

18.22. Ведутся и сохраняются записи использования и условий хранения флаконов из банков клеток.

18.23. В случае необходимости банки клеток периодически проверяются с целью определения их пригодности для использования.

18.24. Более подробная информация по поддержанию банков клеток изложена в соответствующих нормативных правовых актах.

18.3. Культивирование клеток или ферментация

18.30. Если клеточные субстраты, среды, буферы и газы необходимо добавлять в асептических условиях, то по возможности используют закрытые или изолированные системы . Если посев в первоначальной емкости или последующие переносы или добавления сред, буферов выполняют в открытых емкостях, то осуществляют контроль и соответствующие процедуры для сведения к минимуму риска контаминации.

18.31. Если микробная контаминация влияет на качество АФС, то операции с использованием открытых емкостей проводят в боксе, обеспечивающем биологическую безопасность, или в производственной среде, контролируемой таким же образом.

18.32. При работе с культурами клеток персонал одевается в специальную одежду и соблюдает специальные меры предосторожности.

18.33. Для обеспечения постоянства установленного процесса контролируют критические рабочие параметры, например, температуру, pH, скорость перемешивания, добавление газов , давление. Также контролируют рост, жизнеспособность для большинства процессов культивирования клеток и, когда это целесообразно, продуктивность клеток. Критические параметры будут различными от процесса к процессу, и для классической ферментации может не потребоваться контроль определенных параметров.

18.34. Оборудование, используемое для культивирования клеток, после использования очищается и стерилизуется. При необходимости, оборудование для проведения ферментации также очищается, дезинфицируется или стерилизуется.

18.35. Питательные среды перед их использованием стерилизуют, если это целесообразно для предотвращения неблагоприятного влияния на качество АФС.

18.36. В наличии имеются соответствующие процедуры для выявления контаминации и определения действий, которые необходимо осуществить. К ним 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, при необходимости идентифицируют и оценивают влияние их присутствия на качество продукции. Результаты таких оценок принимают во внимание при решении вопроса о возможности использования полученного материала. 18.37. Записи случаев выявления контаминации сохраняются. 18.38. После очистки универсального оборудования, предназначенного для производства многих видов продукции, между циклами по производству разной продукции требуется проведение дополнительных испытаний с целью сведения к минимуму риска перекрестной контаминации.
	18.4. Сбор, выделение и очистка 18.40. Стадии сбора, как для удаления клеток или клеточных компонентов, так и для сбора клеточных компонентов после разрушения, осуществляют с помощью оборудования и в зонах, предназначенных для сведения к минимуму риска контаминации. 18.41. 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. 18.42. После использования все оборудование очищается и подвергается 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. 18.43. При использовании открытых систем очистка проводится в контролируемых условиях производственной среды, обеспечивающих сохранение качества продукции. 18.44. Если оборудование используется для производства различных видов продукции, то применяются дополнительные виды контроля, такие как использование специальных хроматографических смол или проведение дополнительных испытаний.
	18.5. Стадии удаления или инактивации вирусов 18.50. Для получения более конкретной информации пользуются соответствующими нормативными правовыми актами. 18.51. Стадии удаления и инактивации вирусов являются критическими стадиями обработки для некоторых процессов, и их осуществляют в пределах параметров, прошедших валидацию. 18.52. Принимаются 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 осуществляют в зонах, отделенных от других этапов технологического процесса и имеющих отдельные системы обработки воздуха. 18.53. Одно и то же оборудование не используют на различных стадиях очистки. Однако если необходимо использовать одно и то же оборудование, перед повторным использованием его надлежащим образом очищают и подвергают санитарной обработке. Для предотвращения возможного переноса вирусов через оборудование или производственную среду с предыдущих стадий предпринимают надлежащие меры предосторожности.
19.	**АФС, предназначенные для клинических исследований или испытаний**
	19.1. Общие требования 19.10. Не все виды контроля, описанные в предыдущих разделах части II настоящего Стандарта, применимы при производстве оригинальной АФС, предназначенной для проведения исследований во время ее разработки. В настоящем разделе приведены специальные требования к этим АФС. 19.11. 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 и 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 производятся с помощью подходящих технических средств с использованием соответствующих процедур производства и контроля, необходимых для обеспечения качества АФС.

19.2. Качество

19.20. При производстве АФС, предназначенных для клинических исследований, применяют соответствующие требования настоящего Стандарта и надлежащую процедуру одобрения каждой серии.

19.21. Организуется независимый от производства отдел (отделы) качества для одобрения или отклонения каждой серии АФС, предназначенной для клинических исследований.

19.22. Некоторые из функций по проведению испытаний, выполняемых обычно отделом (отделами) качества, осуществляют в других подразделениях.

19.23. Мероприятия в отношении качества включают систему испытаний исходного сырья, упаковочных материалов, промежуточной продукции и АФС.

19.24. Проблемы, связанные с производством и качеством, анализируются.

19.25. Текст маркировки АФС, предназначенных для клинических исследований, надлежащим образом контролируется, в нем указывается, что вещество предназначено для исследовательских целей.

19.3. Помещения и оборудование

19.30. Во время всех фаз клинического исследования, включая использование опытных участков или лабораторий для производства серий АФС, предназначенных для клинических исследований, предусматриваются процедуры, гарантирующие, что оборудование прокалибровано, очищено и соответствует своему назначению.

19.31. Порядок эксплуатации оборудования гарантирует проведение работ с исходным сырьем таким образом, чтобы свести к минимуму риск контаминации и перекрестной контаминации.

19.4. Контроль исходного сырья

19.40. Исходное сырье, используемое при производстве АФС, предназначенных для клинических исследований, оценивают посредством проведения испытаний или получают вместе с результатами анализа, проведенного поставщиком, и проводят испытание на подлинность. Для опасных веществ достаточно анализа, проведенного поставщиком.

19.41. В некоторых случаях пригодность исходного сырья определяют перед использованием на основании его пригодности при проведении реакции небольшого масштаба , то есть, испытания функциональной пригодности, что предпочтительнее, чем только одни аналитические испытания.

19.5. Производство

19.50. Производство АФС, предназначенных для клинических исследований, фиксируют в лабораторных журналах, в записях на серию или с помощью других подходящих средств. Эти документы включают информацию об использовании производственного сырья, об оборудовании, технологическом процессе, а также научные наблюдения.

19.51. Ожидаемые выходы продукции могут различаться более значительно и быть менее определенными, чем ожидаемые выходы продукции в процессах, выполняемых в промышленном масштабе. Расследование причин отклонений от величины ожидаемого выхода не требуется.

19.6. Валидация

19.60. Если произведена одна серия АФС или изменен процесс во время разработки АФС и воспроизводство серий затруднительно или неточно, то 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.

19.61. Если серии производят для коммерческого использования, даже при условии, что

	такие серии производят в опытном или опытно-промышленном масштабе, валидацию процесса проводят в соответствии с разделом 12 части II настоящего Стандарта.
	19.7. Изменения 19.70. Изменения вносят во время разработки по мере приобретения новых знаний и роста масштаба производства. Каждое изменение в технологическом процессе, спецификациях или методиках испытаний надлежащим образом регистрируется.
	19.8. Лабораторный контроль 19.80. Несмотря на то, что аналитические методики, используемые для оценки серии АФС, предназначенной для клинических исследований, могут еще не пройти валидацию, научная обоснованность их обязательна. 19.81. Для хранения архивных образцов всех серий организовывается система. Эта система обеспечивает сохранение достаточного количества каждого архивного образца в течение определенного периода времени после одобрения, завершения или отзыва заявки на регистрацию. 19.82. Определение даты истечения срока годности и проведения повторных испытаний, как указано в подразделе 11.6 части II настоящего Стандарта, применимо по отношению к существующим АФС, предназначенным для клинических исследований. Для новых АФС, находящихся на ранних стадиях клинических исследований, требования, указанные в подразделе 11.6 части II настоящего Стандарта, обычно не применяются.
	19.9. Документация 19.90. Система документации гарантирует, что информация, полученная в ходе разработки и производства АФС, предназначенных для клинических исследований, будет оформлена документально должным образом и доступна для использования. 19.91. Разработка и применение аналитических методик, используемых для подтверждения выпуска серии АФС, предназначенной для клинических исследований, оформляют документально. 19.92. Разрабатывается и внедряется система хранения записей по производству и контролю и соответствующей документации. Эта система обеспечивает хранение записей и документов в течение установленного периода времени после одобрения, завершения или отзыва заявки на регистрацию.
20.	**Термины и определения**
	Активная фармацевтическая субстанция, АФС - вещество или смесь веществ, которое предназначено для использования в производстве лекарственного препарата и при таком использовании становится его активным ингредиентом или действующим веществом. Такие вещества обладают фармакологическим или другим непосредственным действием; предназначенные для лечения, диагностики или профилактики заболеваний, для ухода, обработки и облегчения симптомов, оказывающие влияние на структуры или физиологические функции организма. Бионагрузка - уровень и вид микроорганизмов, которые могут присутствовать в исходном сырье, исходном сырье для производства АФС, промежуточной продукции или в АФС . Бионагрузку не следует считать контаминацией, если ее уровни не превышают установленные предельные значения или не обнаружены микроорганизмы, определяемые как недопустимые. Валидация - 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. Вспомогательные материалы - материалы, за исключением растворителей, которые являются вспомогательными при производстве промежуточной продукции или АФС и сами по себе не участвуют в химической или биологической реакции. Выход ожидаемый - 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.

Выход теоретический - количество, которое определено на основании количества используемого материала и произведено на любой соответствующей стадии технологического процесса при условии отсутствия каких-либо потерь или отклонений в условиях реального технологического процесса.

Дата истечения срока годности - дата, указанная на упаковке или этикетках АФС и обозначающая период времени, в течение которого при хранении в установленных условиях характеристики АФС остаются в пределах спецификаций, и по истечении которого АФС нельзя использовать.

Дата повторного испытания - дата проведения повторного контроля материала для подтверждения его пригодности для дальнейшего использования.

Исходное сырье - общее понятие, используемое для обозначения исходных материалов, реактивов и растворителей, предназначенных для производства промежуточной продукции или АФС.

Исходное сырье для производства АФС - сырье, промежуточная продукция или другие АФС , которые используются для производства АФС и входят в структуру АФС в качестве важного структурного фрагмента. Исходное сырье для производства АФС может быть товаром – веществом, закупленным по контракту либо торговому соглашению у одного или нескольких поставщиков, либо может производиться самостоятельно. Исходное сырье для производства АФС имеет установленные химические свойства и структуру.

Калибровка - демонстрация того, что конкретный прибор или устройство дает результаты в установленных пределах по сравнению с результатами, получаемыми при использовании стандартного образца или сопоставимого со стандартом образца во всем соответствующем диапазоне измерений.

Карантин - статус веществ и материалов, изолированных физически или другими эффективными способами, до принятия решения об их последующем одобрении или отклонении .

Квалификация - 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 - процесс или операция, объединенная в одно целое с компьютерной системой.

Компьютерная система - группа компонентов аппаратного обеспечения и соответствующего программного обеспечения, спроектированная и смонтированная таким образом, чтобы выполнять определенную функцию или набор функций.

Контаминация - нежелательное внесение примесей химической или микробиологической природы или инородных веществ в исходное сырье, промежуточную продукцию или АФС во время технологического процесса, отбора проб, упаковки или переупаковки, хранения или транспортирования.

Контроль в процессе производства или внутрипроизводственный контроль, межоперационный контроль - проверки, осуществляемые в ходе технологического процесса с целью надзора или мониторинга и при необходимости регулирования процесса и (или) для подтверждения того, что промежуточная продукция или АФС соответствуют спецификациям.

Контроль качества - проверка или испытание на соответствие спецификациям.

Критерии приемлемости или допустимые нормы - числовые пределы, интервалы или другие подходящие критерии приемлемости результатов испытаний.

Критический - термин, относящийся к производственной стадии, условию технологического процесса, требованию испытаний или любому другому существенному параметру или предмету, которые поддерживаются в рамках предварительно установленных критериев для обеспечения соответствия АФС своей спецификации.

Лекарственный препарат - лекарственное средство в виде лекарственной формы;

Материал - общее понятие, обозначающее сырье, исходное сырье, реактивы,

растворители, вспомогательные материалы, промежуточную продукцию, АФС и материалы для упаковки и маркировки.

Маточная жидкость - остаточная жидкость после процессов кристаллизации или выделения. Маточная жидкость может содержать непрореагировавшие вещества, промежуточную продукцию, некоторые количества АФС и (или) примесей. Она может быть использована для дальнейшей обработки.

Номер партии - тождественно определению термина «номер серии».

Номер серии или номер партии - уникальная комбинация цифр, букв и (или) символов, которые идентифицируют серию или партию и на основании которых определяется история ее производства и реализации.

Обеспечение качества - совокупность всех организационных мероприятий, направленных на обеспечение того, чтобы все АФС имели качество, необходимое для их предполагаемого применения, а все системы качества поддерживались в рабочем состоянии.

Отдел или отделы качества – подразделение или подразделения, которые независимы от производства и выполняют обязанности как по обеспечению качества, так и по контролю качества. Это могут быть либо отдельные службы обеспечения качества и контроля качества, либо одно лицо или группа лиц в зависимости от масштаба и структуры организации.

Отклонение - отступление от утвержденной инструкции или установленного стандарта.

Партия - тождественно определению термина «серия».

Перекрестная контаминация - загрязнение материала или продукции другим материалом или продукцией.

Переработка - проведение одной или нескольких стадий, отличающихся от установленного производственного процесса, с целью обработки такой промежуточной продукции или АФС, которая не соответствует стандартам или спецификациям, для получения промежуточной продукции или АФС приемлемого качества.

Повторная обработка - возвращение в процесс промежуточной продукции или АФС, включая продукцию, не соответствующую стандартам или спецификациям, и повторное проведение стадии кристаллизации или других соответствующих химических или физических стадий обработки, например, дистилляция, фильтрация, хроматографирование, измельчение, 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.

Подписано или подпись - подпись лица, которое выполняло определенное действие или осуществляло проверку. Эта подпись может быть в виде инициалов, полного рукописного варианта имени и фамилии, рукописной подписи, личной печати или аутентичной и защищенной электронной подписи.

Подпись или подписано – тождественно определению термина «подписано или подпись».

Примесь - любой компонент, присутствующий в промежуточной продукции или АФС, наличие которого нежелательно.

Производитель, работающий по контракту - производитель, выполняющий определенный вид производственной деятельности по поручению первоначального производителя.

Производство - операции и виды контроля, связанные с приемкой материалов, технологическим процессом, упаковкой, переупаковкой, маркировкой, перемаркировкой, выпуском, хранением и отгрузкой АФС.

Промежуточная продукция - материал, который получают в ходе стадий технологического процесса производства АФС, и который претерпевает дальнейшие молекулярные превращения или подвергается очистке прежде, чем он станет АФС. Промежуточная продукция в ходе технологического процесса может подвергаться или не подвергаться выделению.

Протокол валидации - документально оформленный план, указывающий процедуру валидации и определяющий критерии приемлемости, включающий описание производственного процесса с указанием технологического оборудования, критических параметров процесса и его рабочих режимов, характеристик продукции, отбора проб, данных испытаний, которые

необходимо собрать, количеств валидационных циклов и приемлемых результатов испытаний.

Профиль примесей - описание идентифицированных и не идентифицированных примесей, присутствующих в АФС.

Процедура - документально оформленное описание операций, подлежащих выполнению, мер предосторожности и мероприятий, прямо или косвенно относящихся к производству промежуточной продукции или АФС.

Растворитель - неорганическая или органическая жидкость, используемая в качестве среды для приготовления растворов или суспензий при производстве промежуточной продукции или АФС.

Серия или партия – конкретное количество материала, полученного в результате технологического процесса или серии процессов таким образом, что рассчитывают на его однородность в установленных пределах. В случае непрерывного производства серия может соответствовать определенной части продукции. Размер серии в этом случае определяется либо фиксированным количеством, либо количеством, произведенным за определенный промежуток времени.

Спецификация - 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.

Стандартный образец, вторичный - субстанция установленного качества и чистоты, что доказано посредством сравнения с первичным стандартным образцом, используемое в качестве стандартного образца для текущих лабораторных анализов.

Стандартный образец, первичный - субстанция, которая является подлинным веществом, что было доказано с помощью расширенных аналитических испытаний и которая обладает высокой степенью чистоты. Этот стандартный образец получают одним из нижеперечисленных способов:

1) из официально признанного источника;

2) посредством независимого синтеза;

3) из используемого в производстве вещества с высокой степенью чистоты;

4) посредством последующей очистки вещества, используемого в производстве.

Технологический процесс - все операции по производству АФС, включая приемку материалов, обработку и упаковку АФС.

Упаковочный материал - любой материал, предназначенный для защиты промежуточной продукции или АФС при хранении и транспортировании.

	Часть III Документы, связанные с надлежащей производственной практикой
	Пояснения по составлению досье производственной площадки
1.	**Введение**
	1.1. Досье производственной площадки (далее – досье) представляет собой документ, который составляется производителем лекарственных средств и содержит специальную информацию о политике в области качества и деятельности производственной площадки, о технологическом процессе и/или контроле качества при проведении операций по производству лекарственных средств, проводимых на данной площадке, 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 описываются только эти операции, например, анализ, упаковка . 1.2. При подаче в уполномоченный орган досье, в нем представляется информация о

деятельности производителя, которая связана с требованиями настоящего Стандарта, необходимая при общем надзоре, а также для эффективного планирования и проведения инспектирования на соответствие требованиям настоящего Стандарта.

1.3. Досье содержит достаточную информацию, однако, насколько это возможно, его объем не превышает 25-30 страниц, не включая приложений. Простые планы, рисунки и схемы считаются более предпочтительными, чем описательное изложение. Досье удобочитаемо при печати на листах формата А4

1.4. Досье составляет часть документации, которая относится к системе управления качеством производителя; его поддерживают в актуальном состоянии. В досье указывают номер версии и дату введения в действие, а также дату следующего пересмотра. Досье регулярно пересматривается с целью обеспечения актуальности и отражения текущей деятельности. Каждое приложение имеет отдельную дату введения в действие, что позволяет осуществлять его независимый пересмотр.

2. Цель

Цель настоящего документа – дать рекомендации производителям лекарственных средств по созданию досье, при планировании и проведении инспектирования на соответствие требованиям настоящего Стандарта.

3. Область применения

Применяется при подготовке и формировании содержания досье ко всем видам производственной деятельности, таким как собственно производство, упаковка и маркировка, проведение испытаний, перемаркировка и переупаковка всех видов лекарственных препаратов. Основные принципы используются при подготовке досье или соответствующего документа производителями лекарственных препаратов из донорской крови или тканей, а также производителями активных фармацевтических субстанций.

Другая производственная деятельность, осуществляемая на предприятии

Описание производственной деятельности на предприятии (производственной площадке), не связанной с фармацевтической деятельностью, если таковая проводится.

4. Содержание досье производственной площадки

Используемый формат досье производственной площадки имеет следующее содержание:

1. Общая информация о производителе

1.1. Контактная информация:

название и юридический адрес;

название(я) и фактический(ие) адрес(а) производственной(ых) площадки(ок), зданий и производственных участков, расположенных на этих(ой) площадках(е);

контактная информация, включая номера телефонов персонала, работающего круглосуточно, с которым контактируют в случае дефекта и(или) отзыва продукции;

идентификационный номер производственной площадки.

1.2. Информация о лицензированной производственной деятельности на предприятии

копия лицензии на производство лекарственных средств;

краткое описание деятельности по производству, импорту, экспорту, оптовой реализации;

виды продукции, производимой на площадке;

перечень инспекций производственной площадки на соответствие требованиям GMP за последние 5 лет, с указанием дат и названий/стран уполномоченных органов, проводивших инспектирование. При наличии, копия действующего сертификата соответствия требованиям GMP.

2. Система управления качеством производителя

2.1. Система управления качеством производителя:

краткое описание системы управления качеством предприятия и ссылки на применяемые стандарты;

ответственность по поддержанию системы качества, включая высшее руководство;

информация о деятельности, в отношении которой предприятие аккредитовано и сертифицировано, включая даты и содержание документов по аккредитации (сертификации), названия органов по аккредитации (сертификации).

2.2. Процедуры выдачи разрешения на выпуск готовой продукции:

детальное описание квалификационных требований - образование и опыт работы - к Уполномоченному(ым) лицу(ам), удостоверяющему соответствие серии установленным требованиям для выдачи разрешения на выпуск;

общее описание процедуры подтверждения соответствия серии установленным требованиям и выдачи разрешения на выпуск;

роль Уполномоченного лица в выдаче разрешения на выпуск готовой продукции, в том числе снятие с карантина, а также в подтверждении соответствия требованиям регистрационного досье;

соглашения между уполномоченными лицами, если взаимодействуют несколько уполномоченных лиц;

указание на то, что в стратегии контроля используют процессно-аналитическую технологию (далее - ПАТ) и (или) выпуск в реальном времени, или выпуск по параметрам, если таковые используются.

2.3. Управление поставщиками и подрядчиками

краткое резюме, содержащее информацию о цепях поставок, а также о программах внешнего аудита;

краткое описание системы квалификации подрядчиков, производителей активных фармацевтических субстанций и других поставщиков критических материалов;

мероприятия по обеспечению соответствия продукции требованиям руководств в отношении губчатой энцефалопатии;

меры, предпринимаемые при подозрении или выявлении контрафактной, фальсифицированной продукции, в том числе нерасфасованной продукции, активных фармацевтических субстанций или вспомогательных веществ;

использование внешней научной, аналитической или другой технической помощи, касающейся производства и анализа;

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;

краткий обзор распределения ответственности между заказчиком и исполнителем в отношении требований регистрационного досье.

2.4. Управление рисками для качества

краткое описание используемой производителем методологии управления рисками для качества;

сфера действия и направленность управления рисками для качества, включая краткое описание любой деятельности, осуществляемой на корпоративном уровне, а также локальной деятельности. Указывается любое применение системы управления рисками для качества для оценки непрерывности поставок.

2.5. Обзоры качества продукции

краткое описание примененной методологии.

3. Персонал

схема организационной структуры с указанием должностей или позиций в управлении качеством, производстве и контроле качества, включая высшее руководство и уполномоченное(ые) лицо(а);

количество персонала, занятого в управлении качеством, производстве, контроле качества, хранении и реализации.

4. Помещения и оборудование

4.1. Помещения:

краткое описание предприятия, размер производственной площадки и перечень зданий и сооружений. Если производство для различных рынков осуществляется в различных зданиях производственной площадки, приводят перечень этих зданий и сооружений с указанием рынков, для которых предназначена производимая продукция;

простой план или описание производственных участков или площадок с указанием масштаба, архитектурные и инженерные чертежи не приводятся;

планы и схемы производственных зон с указанием класса чистоты помещений и перепадов давления между прилегающими зонами, а также технологические операции, проводимые в помещениях;

планы складских помещений и зон хранения с обозначением специальных зон для хранения и обработки особо токсичных, опасных и сенсибилизирующих веществ, при их наличии;

краткое описание не отмеченных в планах специальных условий хранения, при необходимости.

4.1.1. краткое описание систем нагрева, вентиляции и кондиционирования воздуха:

принципы определения подачи воздуха, температуры, влажности, перепада давления и кратности обмена воздуха, уровень рециркуляции воздуха в процентах.

4.1.2. краткое описание систем водоподготовки:

указание качества производимой воды.

схематические чертежи систем.

4.1.3. краткое описание других систем обеспечения, таких как системы подачи пара, сжатого воздуха, азота и других веществ и соединений.

4.2. Оборудование

4.2.1. перечень основного технологического оборудования и контрольного лабораторного оборудования с обозначением критических единиц.

4.2.2. очистка и дезинфекция:

краткое описание методов очистки и дезинфекции контактирующих с продукцией поверхностей, например, ручная очистка, автоматическая система «очистка на месте».

4.2.3. компьютеризированные системы, критические с точки зрения требований настоящего Стандарта:

описание компьютеризированных систем, критических с точки зрения требований настоящего Стандарта, за исключением оборудования со специальными программируемыми логическими контроллерами.

5. Документация

Описание системы документации: электронной и (или) ручной.

Если документы и записи хранят или архивируют за пределами производственной площадки, включая данные по мониторингу безопасности лекарственных препаратов, при наличии: перечень видов документов или записей; название и адрес иной площадки, где хранят документацию, а также приблизительное время, необходимое для получения документов из архива, находящегося за пределами площадки.

6. Технологический процесс

6.1. Виды продукции

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 предоставить информацию о производственных зонах и персонале, если они отличны от тех, что используются при серийном производстве;

токсичные или опасные вещества, например, вещества с высокой фармакологической активностью и (или) сенсибилизирующими свойствами;

виды продукции, производимой в специально предназначенных помещениях или на основе

принципа кампаний, циклов производства, при наличии;

использование ПАТ, при наличии: общее описание соответствующей технологии и связанных с ней компьютеризированных систем.

6.2. Валидация процессов

краткое описание общей политики в отношении валидации процессов;

политика в отношении повторной обработки и переработки.

6.3. Управление материалами и складское хранение

мероприятия по обращению с исходным сырьем, упаковочными материалами, нерасфасованной и готовой продукцией, включая отбор проб, карантин, выдачу разрешения на выпуск и хранение;

мероприятия по обращению с отклоненными материалами и продукцией.

7. Контроль качества

Описание деятельности по контролю качества, осуществляемой на производственной площадке в отношении физических, химических, микробиологических и биологических испытаний.

8. Дистрибьюция, претензии, дефекты продукции и отзывы

8.1. Дистрибьюция: в части ответственности производителя

типы организаций: лицензиаты-производители или лицензиаты-дистрибьюторы, которым поставляется продукция производственной площадки, и их местонахождение;

описание системы, применяемой для подтверждения того, что каждый потребитель или получатель имеет юридическое право получать от производителя лекарственные средства;

краткое описание системы обеспечения соответствующих условий во время перевозок, например, мониторинг или контроль температуры;

организация дистрибьюции и методы, которыми обеспечивается прослеживаемость продукции;

меры по предупреждению попадания продукции производителя в незаконную цепь поставок.

8.2. Претензии, дефекты продукции и отзывы

Краткое описание системы работы с претензиями, дефектами продукции и по отзывам.

9. 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

1. Копия действующей лицензии на производство;
2. Перечень производимых лекарственных форм с указанием международных непатентованных названий или общепринятых названий используемых активных фармацевтических субстанций;
3. Копия действующего Сертификата соответствия требованиям надлежащей производственной практики;
4. Перечень контрактных производителей и лабораторий, включая адреса и контактную информацию, а также схемы цепей осуществления этой контрактной деятельности;
5. Организационные схемы;
6. Планы производственных зон с указанием потоков исходного сырья и персонала, общая схема производственных процессов для каждого вида продукции (лекарственных форм);
7. Схематические чертежи систем водоподготовки;
8. Перечень основного технологического и лабораторного оборудования.

Управление рисками для качества

Предисловие

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. Документ используется уполномоченными

	органами 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.
1.	**Введение** В фармацевтической промышленности признана важность систем качества и управление рисками для качества является важным компонентом эффективной системы качества. Риск определяется как комбинация вероятности причинения вреда и тяжести такого вреда. Заинтересованные стороны понимают возможный вред по-разному, вероятность возникновения вреда и характеристики его тяжести для каждого участника будут разными. При производстве лекарственных средств существуют различные заинтересованные стороны, в том числе пациенты, медицинские работники, государственные органы и промышленность, значение применения управления рисками для качества имеет защита пациента. При производстве и применении лекарственного препарата, включая его компоненты, в определенной степени обязательно присутствуют риски. Риски для качества являются только одной составляющей общего риска. Качество продукции поддерживают 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 к управлению рисками для качества в дальнейшем гарантирует пациенту качество лекарственного препарата с помощью установления в ходе разработки и производства предупреждающих методов идентификации и контроля возможных проблем, связанных с качеством. Применение управления рисками для качества усовершенствует процедуру принятия решений в случае возникновения проблем с качеством, предложит системный подход к управлению рисками для качества. Цель данного документа – предложить системный подход к управлению рисками для качества. Управление рисками дополняет требования к качеству и предоставляет специальные указания в отношении принципов для достижения качества лекарственных средств, 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. Надлежащее применение управления рисками для качества облегчает выполнение 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.
2.	**Общие положения** Принципы и примеры инструментов управления рисками для качества, которые могут быть применены к различным аспектам фармацевтического качества включают разработку, производство, оптовую реализацию, 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.
3.	**Принципы управления рисками для качества**
	Существуют два основополагающих принципа управления рисками для качества: оценка рисков для качества базируется на научных данных и непосредственно связана с защитой пациента; уровень усилий, формализации и документального оформления процесса управления рисками для качества соответствует уровню рисков.
4.	**Общий процесс управления рисками для качества**

Управлением рисками для качества является систематический процесс для общей оценки , контроля, информирования и обзора рисков для качества лекарственного препарата на протяжении его жизненного цикла. для качества представлена на рисунке 1 настоящего документа. Могут применяться модели управления рисками приемлемые для производства и утвреждeнные производителем.

4.1. Обязанности

Деятельность по управлению рисками для качества осуществляется группами, включающими специалистов разных областей знаний. При формировании групп в них включают 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, владеющими знаниями относительно процесса управления рисками для качества.

Лица, ответственные за принятие решений:

несут ответственность за координацию управления рисками для качества между разными видами деятельности и разными подразделениями в организации;

гарантируют, что процесс управления рисками для качества определен, находится в действии и проверяется, а также, что имеются достаточные ресурсы.

4.2. Начало процесса управления рисками для качества

Управление рисками для качества включает систематические процессы, предназначенные для координации, облегчения и совершенствования принятия научно-обоснованных решений в отношении рисков. Возможные этапы, применяемые для начала и планирования процесса управления рисками для качества, включают следующее:

определение проблемного и (или) представляющего риск вопроса, включая соответствующие предположения, устанавливающие возможность риска;

сбор исходной информации и (или) данных о потенциальной опасности, вреде или влиянии на здоровье человека, имеющих отношение к общей оценке рисков;

определение руководителя и необходимых ресурсов;

создание графика, связывающего уровень принятия решения с возможностью осуществления процесса управления рисками.

4.3. Общая оценка рисков

Информация по идентификации риска включает предшествующие данные, теоретический анализ, мотивированные заключения, а также вопросы заинтересованных сторон. Идентификация риска связана с тем, что может происходить неверно и с установлением возможных последствий. Это предоставляет основу для последующих этапов процесса управления рисками для качества.

Анализ риска устанавливает качественную и количественную связь между вероятностью происшествия и тяжестью вреда. Для некоторых инструментов управления рисками возможность определить опасность (способность к выявлению) также является фактором оценки риска.

Общая оценка рисков состоит из идентификации опасностей, а также анализа и оценки рисков, связанных с воздействием этих опасностей. Общую оценку рисков для качества начинают с описания проблемы или аспекта риска. Если рассматриваемый риск определен, устанавливается соответствующий инструмент управления риском, а также виды информации относительно аспекта риска. Для определения рисков в целях общей оценки рисков полезны три основополагающих вопроса, позволяющие определить что может происходить неверно, какова вероятность (возможность) того, что это будет происходить неверно, каковы последствия (их тяжесть)?

При оценке риска сравнивают идентифицированный и проанализированный риск с установленными критериями приемлемости риска.

При общей оценке рисков важна обоснованность набора данных, поскольку это определяет качество результата. Выявление допущений и возможных причин неопределенности повышает правильность результата и (или) определение ограничения. Неопределенность является следствием неполных знаний о процессе, его ожидаемой или

неожидаемой вариабельности. Обычными причинами неопределенности являются недостаток знаний в фармацевтической области и недостаточное понимание процесса, причины вреда (например, неправильные режимы процесса, причины вариабельности), 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. Выражение риска с использованием качественных признаков, таких как «высокий», «средний» или «низкий», которые определяются настолько подробно, насколько это возможно. Используют «шкалу рисков» для дальнейшего определения признаков при ранжировании рисков. При количественной общей оценке рисков оценивание риска предусматривает вероятность специфического последствия, представленного как совокупность обстоятельств, способствующих возникновению риска. 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 иногда применяют количественную оценку рисков.

4.4. Контроль рисков

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, использе.n разные процессы, в том числе анализ «выгода-затраты».

Контроль рисков сосредоточивается на таких вопросах:

1) превышает ли риск приемлемый уровень?

2) что может быть сделано для снижения или устранения риска?

3) каков приемлемый баланс между выгодой, рисками и ресурсами?

4) 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. Снижение рисков включает меры, предпринимаемые для уменьшения тяжести и вероятности вреда. Внедрение мероприятий по снижению рисков приводит к внесению новых рисков в систему или к возрастанию значимости других существующих рисков. После внедрения процесса снижения рисков целесообразно пересмотреть общую оценку рисков для установления и оценки какого-либо возможного изменения рисков.

4.5. Информирование о рисках

Информирование о рисках представляет собой распределение информации относительно рисков и управления рисками между лицами, ответственными за принятие решения, и другими лицами. Стороны информируются на любой стадии процесса управления рисками. Информирование о результатах процесса управления рисками для качества оформляется документально. Обмен информацией происходит между всеми заинтересованными сторонами; например, между представителями уполномоченных органов и промышленности, между представителями промышленности и пациентом, между внутренним персоналом компании, представителями промышленности и уполномоченного органа. Включенные сведения касаются существования, характера, формы, вероятности, тяжести, приемлемости, контроля, рассмотрения, способности к выявлению или других аспектов рисков для качества. Нет необходимости информировать о каждом случае принятия рисков.

4.6. Обзор рисков

Управление рисками является постоянно действующей частью процесса управления качеством. На производстве вводится механизм обзора или мониторинга событий.

Результаты процесса управления рисками периодически пересматриваются. Если процесс управления рисками для качества был начат, его продолжают для рассмотрения событий, которые влияют на предыдущее решение в рамках процесса управления рисками для

качества, независимо от того, являются ли эти события запланированными (например, обзор качества продукции, инспекции, аудиты, контроль изменений) или незапланированными (например, основная причина при расследовании несоответствия, отзыв). Частота любого обзора основывается на уровне рисков. Обзор рисков включает пересмотр решения о принятии рисков.

5. Методология управления рисками

Управление рисками для качества основывается на научном и практическом подходе к принятию решений и 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.

Оценка рисков и управление осуществляется с помощью признанных инструментов управления риском и (или) внутренних процедур (например, СОП).

Перечень некоторых инструментов:

основные вспомогательные методы управления риском (блок-схемы, контрольные карты и тому подобное);

анализ режимов и последствий отказов (Failure Mode Effects Analysis – FMEA);

анализ режимов, последствий и критичности отказов (Failure Mode, Effects and Criticality Analysis – FMECA);

анализ дерева ошибок (Fault Tree Analysis – FTA);

анализ опасностей и критические контрольные точки (Hazard Analysis and Critical Control Points – HACCP);

анализ опасности и работоспособности (Hazard Operability Analysis – HAZOP);

предварительный анализ опасности (Preliminary Hazard Analysis – PHA);

ранжирование и фильтрация рисков;

соответствующие статистические методы.

6. Внедрение управления рисками для качества в промышленность и надзорную деятельность

Управление рисками для качества является процессом, способствующим принятию научно обоснованных и практических решений при его интеграции в системы качества (см. Дополнение II к данному документу). Как отмечено во вступлении, надлежащее применение управления рисками для качества не устраняет обязанностей представителей промышленности соблюдать установленные требования уполномоченных органов. Однако эффективное управление рисками для качества может способствовать принятию лучших и более обоснованных решений, что предоставит представителям уполномоченных органов большую гарантию способности предприятия управлять потенциальными рисками, а также может повлиять на масштаб и уровень непосредственного контроля со стороны уполномоченного органа. Кроме того, управление рисками для качества может способствовать лучшему использованию ресурсов всеми сторонами.

Обучение процессам управления рисками для качества как работников промышленности, так и сотрудников уполномоченных органов, обеспечивает лучшее понимание процессов принятия решений и создает доверие к результатам управления рисками для качества.

Управление рисками для качества следует внедрять в существующую деятельность и должным образом оформлять документально. В Дополнении II к данному документу представлены примеры ситуаций, когда применение процесса управления рисками для качества может обеспечить информацией, которая может быть использована в различной деятельности в фармацевтической сфере. Эти примеры приведены только с целью иллюстрации и не могут рассматриваться как окончательный и исчерпывающий перечень. Эти примеры не предназначены для установления каких-либо новых требований в дополнение к требованиям, установленным действующим законодательством.

Примеры производственной деятельности и деятельности уполномоченных органов как указано в Дополнении II к данному документу:

- Управление качеством.

Примеры производственных операций и деятельности как указано в Дополнении II к данному документу:

- Разработка;

Помещения, оборудование и системы обеспечения;

Управление исходным сырьем и материалами;

Производство;

Лабораторный контроль и испытание стабильности;

Упаковка и маркировка.

Примеры деятельности уполномоченных органов как указано в Дополнении II к данному документу:

Инспектирование и оценка деятельности предприятия.

Поскольку решения уполномоченных органов принимаются отдельно в каждой стране (регионе), общее понимание и применение принципов управления рисками для качества может способствовать взаимному доверию и принятию более согласованных решений представителями разных уполномоченных органов на основании одинаковой информации. Такое сотрудничество может быть важным при разработке политики и руководящих документов, которые вводят практики управления рисками для качества и способствуют их внедрению.

7. Термины и определения

Анализ рисков - оценка рисков в связи с установленной опасностью.

Вред - ущерб, нанесенный здоровью человека, в том числе вред, являющийся следствием утраты качества продукции или ее пригодности.

Жизненный цикл продукции - все фазы жизни продукции от начальной разработки, пребывания в обороте и до прекращения существования продукции.

Заинтересованная сторона - какое-либо лицо, группа лиц или организация, которые могут влиять на риски либо на которых могут влиять риски, либо которые считают себя находящимися под влиянием рисков. Лица, ответственные за принятие решений, также могут быть заинтересованной стороной. В данном документе первостепенными заинтересованными сторонами являются пациент, медицинский работник, уполномоченный орган и предприятие-производитель.

Идентификация риска - систематическое использование информации для выявления потенциальных источников вреда или опасности со ссылкой на рассмотрение риска или описание проблемы.

Информирование о рисках - распределение информации о рисках и управлению рисками между лицом, ответственным за принятие решения, и другими заинтересованными сторонами .

Качество - степень соответствия требованиям характеристик продукции, системы или процесса.

Контроль рисков - действия по выполнению решений по управлению рисками.

Лицо(а), ответственное(ые) за принятие решений - лицо(а), имеющее(ие) соответствующую компетенцию и полномочия для принятия надлежащих и своевременных решений по вопросам управления рисками для качества.

Обзор рисков - обзор или мониторинг итогов/результатов процесса управления рисками с учетом при необходимости новых знаний и опыта относительно рисков.

Общая оценка рисков - систематический процесс формирования информации для обеспечения принятия решений в отношении рисков в рамках процесса управления рисками. Он состоит из идентификации опасности, а также анализа и оценки рисков, связанных с влиянием этой опасности.

Опасность - потенциальный источник вреда.

Оценка риска - сравнение предполагаемого риска с установленными критериями приемлемости риска с использованием количественной и качественной шкалы с целью определения значимости риска.

Принятие риска - решение принять риск.

Риск - комбинация вероятности причинения вреда и тяжести этого вреда.

Система качества - совокупность всех аспектов системы, которая внедряет политику в области качества и обеспечивает достижение целей в отношении качества.

Снижение рисков - меры, предпринятые для снижения вероятности причинения вреда и серьезности этого вреда.

Способность к выявлению - возможность выявить или установить наличие, присутствие или факт опасности.

Тенденция - статистический термин, означающий направление или степень изменения переменной(ых).

Требования - явные или предполагаемые потребности или ожидания пациентов или защитников их интересов. В данном документе «требования» означают не только установленные законом, законодательные или нормативные требования, но также потребности и ожидания.

Тяжесть - мера возможных последствий опасности.

Управление рисками - систематическое применение политики управления качеством, процедур и правил с целью общей оценки, контроля, обзора рисков и соответствующего информирования.

Управление рисками для качества - систематический процесс общей оценки, контроля, информирования и обзора рисков для качества лекарственного препарата на протяжении жизненного цикла лекарственного препарата

Дополнение I

МЕТОДЫ И ИНСТРУМЕНТЫ УПРАВЛЕНИЯ РИСКАМИ

Цель этого дополнения – предоставить общий обзор и ссылки на некоторые основные инструменты, которые могут быть использованы при управлении рисками для качества в промышленности и деятельности уполномоченных органов. Эти ссылки приведены с целью расширения знаний и предоставления более детальной информации относительно конкретного инструмента управления рисками для качества. Этот перечень не является исчерпывающим. Важно отметить, что ни один инструмент или набор инструментов не может быть применим ко всем случаям, когда используют управление рисками для качества.

I.1. Основные вспомогательные методы управления рисками

Некоторыми из простых средств, которые широко применяются для структуризации управления рисками путем упорядочения данных и для содействия принятию решений, являются:

Блок-схемы.

Контрольные карты.

Картирование процесса.

Диаграммы причин и следствий, также называемые диаграммами Ишикавы или диаграммами «рыбий скелет».

I.2. Анализ режимов и последствий отказов (далее – 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, применяют снижение рисков с целью устранения, ограничения, уменьшения или контроля потенциальных отказов. FMEA зависит от понимания продукции и процесса. FMEA методически разделяет анализ сложных процессов на управляемые стадии. Это мощный инструмент для обобщенного рассмотрения характера важных отказов, факторов, способствующих таким отказам, и возможных последствий таких отказов.

FMEA применяется к оборудованию и помещениям, а также для анализа технологической операции и ее влияния на продукцию или процесс. FMEA определяет элементы или операции системы, делающие ее уязвимой. Результаты FMEA используются как основа для планирования либо последующего анализа, либо для рекомендаций относительно использования ресурсов.

I.3. Анализ режимов, последствий и критичности отказов (далее – FMECA)

Если расширить FMEA путем включения исследований степени тяжести последствий, соответствующей вероятности случаев отказов, а также способности их выявления, то данный анализ становится анализом характера, последствий и критичности отказов - FMECA. Для проведения такого анализа устанавливаются спецификации на продукцию и процесс. С помощью FMECA устанавливаются точки, где необходимы дополнительные предупреждающие меры, чтобы свести риски к минимуму.

Применяют FMECA в фармацевтической промышленности 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.

I.4. Анализ дерева ошибок (далее - FTA)

FTA – это подход, предполагающий наличие несоответствий функциональных характеристик продукции или процесса. С помощью этого инструмента оцениваются одноразовые ошибки системы или части системы, а также объединенные множественные факторы отказа путем установления причинных цепочек. Результаты представляют в виде иллюстрации в форме дерева видов отказов. На каждом уровне дерева комбинации видов отказов описываются с помощью логических операторов. FTA зависит от понимания экспертами процесса в плане установления причинных факторов.

FTA применяют для установления пути к основной причине отказа. FTA применим для расследования претензий или отклонений, чтобы достичь полного понимания их основных причин и чтобы гарантировать, что запланированные улучшения позволят полностью решить проблему и не приведут к возникновению других проблем, то есть решение одной проблемы является причиной другой проблемы. Анализ дерева ошибок является эффективным инструментом для оценки того, как множественные факторы влияют на данную проблему. Результатом FTA является визуальное выражение видов отказов. FTA полезен как для общего оценивания рисков, так и для разрабатывающихся планов мониторинга.

I.5. Анализ опасностей и критические контрольные точки (далее – HACCP)

HACCP является системным, предупреждающим и профилактическим инструментом для обеспечения качества, надежности и безопасности продукции. Это структурированный подход с 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 семи этапов:

1) проведение анализа безопасности и определение предупреждающих мер для каждой стадии процесса;

2) определение критических контрольных точек;

3) установление критических пределов;

4) установление системы проверки критических контрольных точек;

5) определение корректирующих мероприятий, которые проводятся, если при мониторинге установлено, что критические контрольные точки являются неконтролируемыми ;

6) введение системы подтверждения, что система HACCP работает эффективно;

7) установление системы хранения записей.

HACCP может быть применен для определения рисков, связанных с физической, химической и биологической опасностью, в том числе микробной контаминацией, и управления ими. HACCP наиболее полезен, если понимание продукции и процесса является достаточно полным для обеспечения идентификации критических контрольных точек. Результатом HACCP является информация относительно управления рисками, облегчающая мониторинг критических точек не только в ходе производственного процесса, но и на других этапах жизненного цикла.

I.6. Анализ опасностей и работоспособности (далее – HAZOP)

HAZOP основан на теории, допускающей, что случаи рисков являются следствием отклонения от запланированных или рабочих параметров. Он является системным методом « мозгового штурма» для идентификации опасности с использованием так называемых « направляющих слов». «Направляющие слова», например, «нет», «больше», «иной чем», « часть...» применяют к соответствующим параметрам, например, к контаминации, температуре, для того чтобы помочь установить возможные отклонения от обычных или запланированных параметров. Часто используют группу людей со знаниями и опытом, охватывающими разработку процесса или продукта и его применение.

HAZOP может применяться относительно производственных процессов, в том числе при контрактном производстве, а также в отношении поставщиков, оборудования и помещений для производства активных фармацевтических субстанций и лекарственных препаратов. Также HAZOP преимущественно применяется в фармацевтической промышленности для оценки безопасности процесса. Как и в случае HACCP, результатом анализа HAZOP является перечень критических операций для управления рисками. Это облегчает регулярный мониторинг критических точек в ходе производственного процесса.

I.7. Предварительный анализ опасности (далее – PHA)

PHA является инструментом анализа, основанного на использовании предыдущего опыта или знаний в отношении опасности или отказа, с целью определения других факторов опасности, опасных ситуаций и случаев, являющихся причиной вреда, а также с целью оценки их вероятности относительно данной деятельности, данных технических средств, продукции или системы. Инструмент заключается в:

1) идентификации возможностей того, что произойдет случай, связанный с риском;

2) качественной оценке масштаба возможного повреждения или вреда для здоровья, которые являются следствием;

3) относительном ранжировании опасности с использованием комбинации тяжести последствий и вероятности случая;

4) определении возможных корректирующих действий.

PHA полезен при анализе существующих систем или при выявлении первостепенной опасности, если обстоятельства не позволяют применять более масштабный способ. PHA применим к планированию продукции, процесса и помещений, а также для оценки типов опасности для основной продукции, потом для видов продукции и, в конечном итоге, для отдельного продукта. PHA наиболее часто применяется на ранних этапах разработки проекта, когда мало информации относительно деталей плана или операционных процедур; таким образом, PHA часто является предварительным инструментом для последующих исследований. Опасность, установленную при применении PHA, в последующем оценивают с помощью других инструментов управления рисками, указанных в данном разделе.

I.8. Ранжирование и фильтрация рисков

Ранжирование и фильтрация рисков является инструментом для сравнения и ранжирования рисков. Ранжирование рисков сложных систем требует оценки многочисленных разнообразных количественных и качественных факторов для каждого риска. Инструмент заключается в разделении основной связанной с риском проблемы на множество компонентов, что необходимо для фиксации факторов, связанных с риском. Эти факторы объединяют в одну относительную шкалу рисков, которую применяют для ранжирования рисков. «Фильтры», которые представляют собой значимые факторы или границы уровней риска, используют для градации или ранжирования риска в соответствии с целями управления или политики.

Ранжирование и фильтрацию рисков применяют при определении приоритетов для инспекции/аудита производственных участков со стороны уполномоченных органов или со стороны представителей предприятий. Методы ранжирования рисков являются полезными, в частности, в ситуациях, когда риски и последствия, которыми необходимо управлять, 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 необходимо оценить как количественно, так и качественно оцениваемые риски.

I.9. Соответствующие 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 более правильных решений. Перечень некоторых основных статистических методов, широко применяемых в фармацевтической промышленности, включает:

контрольные карты, например:

приемочные контрольные карты;

контрольные карты для арифметического среднего с предупреждающими границами;

контрольные карты кумулятивных сумм;

контрольные карты Шухарта;

взвешенное скользящее среднее;

планирование экспериментов (Design of Experiments – DOE);

гистограммы;

диаграммы Парето;

анализ возможностей процесса.

Дополнение II
Потенциальное применение управления рисками для качества

Это дополнение предназначено для определения возможного применения принципов и инструментов управления рисками для качества представителями как промышленности, так и уполномоченных органов. Однако выбор конкретных инструментов управления рисками полностью зависит от специфических фактов и обстоятельств.

Приведенные примеры представлены для иллюстрации; они являются только рекомендациями по возможному применению управления рисками для качества. Данное дополнение не предназначено для установления любых новых требований в дополнение к требованиям, установленным действующим законодательством.

II.1. Управление рисками для качества как часть интегрированного управления качеством

Документация

Для обзора действующих версий и соблюдения требований, установленных действующим законодательством.

Для определения необходимости и (или) разработки содержания стандартных операционных процедур, руководств и т.п.

Обучение и образование

Для определения целесообразности начального обучения и (или) постоянных циклов обучения, основывающихся на образовании, опыте и трудовых навыках персонала, а также для периодической оценки проведенного обучения. Для определения знаний, опыта, квалификационных характеристик и физических возможностей, которые позволяют персоналу выполнять работу правильно и не оказывать отрицательного влияния на качество продукции.

Несоответствие качества

С целью обеспечения основы для определения и оценки потенциального влияния на качество продукции возможных несоответствий, претензий, тенденций, расследований, результатов, не соответствующих спецификации, а также информирования о них.

Для содействия информированию о риске и определении в сотрудничестве с уполномоченным органом соответствующего мероприятия в связи со значительным дефектом.

Аудит или инспекция

Для установления частоты и области аудитов, как внутренних, так и внешних, с учетом таких факторов, как:

	требования действующего законодательства; текущее состояние общего соответствия и совокупность имеющихся сведений о предприятии или производственной площадке; надежность деятельности компании в плане управления рисками для качества; сложность участка; сложность производственного процесса; сложность продукции и ее терапевтическое значение; количество и значимость дефекта, например, отзывов; результаты предыдущих аудитов/инспекций; значительные изменения помещений, оборудования, процессов, ключевого персонала; опыт производства продукции, например, частота производства, объем и количество серий; результаты испытаний в официальных государственных контрольных лабораториях.
	Периодический обзор Для выбора, оценки и объяснения данных, которые свидетельствуют о тенденции в рамках обзора качества продукции. Для объяснения данных мониторинга, например, для систематической оценки надлежащего проведения повторной валидации или изменений при отборе проб.
	Управление изменениями или контроль изменений Для управления изменениями на основании знаний и информации, полученной во время фармацевтической разработки и производства. Для оценки влияния изменений на соответствие готовой продукции. Для оценки влияния на качество продукции изменений, внесенных в производственные площадки, оборудование, материалы, производственный процесс, или переносов технологии . Для определения соответствующих мероприятий, которые предшествуют внесению изменения, например, дополнительные испытания, квалификация, повторная квалификация, валидация, повторная валидация или информирование уполномоченных органов.
	Постоянное улучшение Для содействия постоянному улучшению процессов на протяжении жизненного цикла продукции.
	II.2. Управление рисками для качества как часть деятельности уполномоченных органов **Инспекция и систематическая оценка деятельности** Для содействия рациональному распределению ресурсов, в том числе, например, для планирования инспекций и их частоты, а также для проведения инспекций и их объема как указано в разделе «Аудит» в пункте 1 Дополнения II настоящего документа. Для оценки значимости, например, дефекта, возможных отзывов и данных, полученных при инспектировании. Для определения необходимости и вида предусмотренных законодательством мероприятий по результатам инспекции. Для оценки информации, предоставленной представителями предприятий, в том числе информации относительно фармацевтической разработки. Для оценки влияния предлагаемых отклонений или изменений. Для определения рисков, которые следует обсуждать с инспекторами и экспертами для содействия лучшему пониманию того, как контролируется риск, например, выпуск по параметрам, процессно-аналитическая технология.
	II.3. Управление рисками для качества как часть разработки Для планирования качества продукции и технологического процесса, чтобы постоянно получать продукцию с функциональными характеристиками, соответствующими его назначению. Для расширения знаний относительно функциональных характеристик продукции в зависимости от изменения характеристик сырья в широком диапазоне, например,

	распределение частиц по размерам, содержание влаги, реологические характеристики; изменения технологических операций и параметров процесса. Для оценки критических характеристик исходного сырья, растворителей, исходного сырья для АФС, самих АФС, вспомогательных веществ или упаковочных материалов. 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. Для снижения непостоянства показателей качества: снижение количества дефектов продукции, исходного сырья и материалов; снижение отклонений при производстве. Для оценки необходимости дополнительных исследований, например, биоэквивалентность , стабильность при масштабировании и переносе технологии. Для использования концепции «пространства проектных параметров».
	II.4. Управление рисками для качества по отношению к производственным помещениям, оборудованию и системам обеспечения
	Проект производственных помещений/оборудования Для определения соответствующих зон при проектировании зданий и производственных помещений, например: направление потоков материалов и персонала; сведение к минимуму контаминации; мероприятия по контролю паразитов; предупреждение перепутывания; сравнение оборудования открытого и закрытого типов; сравнение чистых помещений с изолирующей технологией; специально предназначенные или выделенные производственные помещения/оборудование. Для определения соответствующих материалов оборудования и контейнеров, контактирующих с продукцией, например, выбор марки нержавеющей стали, сальников, смазочных материалов. Для определения соответствующих систем обеспечения, например, пар, газы, источники питания, сжатого воздуха, системы нагрева, вентиляции и кондиционирования воздуха, вода. Для определения соответствующего профилактического обслуживания связанного друг с другом оборудования, например, перечень необходимых запасных частей.
	Аспекты гигиены в помещениях Для защиты продукции от опасности со стороны производственной среды, в том числе химических, микробиологических и физических факторов опасности, например, определение надлежащей одежды и организация гардеробной, аспекты гигиены. Для защиты производственной среды и персонала от опасностей, связанных с производимой продукцией вследствие перекрестной контаминации.
	Квалификация производственных помещений/оборудования/систем обеспечения Для определения области и масштаба квалификации помещений, зданий и технологического оборудования, а также лабораторных приборов, в том числе надлежащих методов калибровки.
	Очистка оборудования и контроль производственной среды Для рационального распределения усилий и принятия решений, учитывая предназначение оборудования, например, многоцелевое или специально предназначенное оборудование, серийное производство или непрерывный технологический процесс. Для определения пределов приемлемости для валидации очистки.
	Калибровка или профилактическое обслуживание Для установления соответствующих графиков калибровки и профилактического обслуживания.

	Компьютерные системы и оборудование, контролируемое с помощью компьютеров Для выбора конфигурации компьютеров и программного обеспечения, например, модульная, структурированная, устойчивая к сбоям система. Для определения масштаба валидации: идентификация критических функциональных параметров; выбор требований и конструкции; проверка кодов; масштаб испытаний и методы испытаний; правильность электронных записей и подписей.
	II.5. Управление рисками для качества как часть управления исходным сырьем и материалами
	Определение и оценка поставщиков и производителей по контракту Для обеспечения всесторонней оценки поставщиков и производителей по контракту, например, проведение их аудита, соглашения с поставщиками относительно качества.
	Исходное сырье Для оценки различий и возможных рисков для качества, связанных с изменчивостью исходного сырья, например, срок хранения, схема синтеза.
	Использование исходного сырья и материалов Для определения того, являются ли приемлемыми для использования исходное сырье и материалы, находящиеся в карантине, например, для дальнейшего технологического процесса. Для определения надлежащего осуществления повторной обработки, переработки, использования возвращенной продукции.
	Условия хранения и оптовой торговли, логистика Для оценки полноты соглашений по обеспечению соответствующих условий хранения и транспортирования, например, температура, влажность, конструкция контейнера. Для определения влияния несоответствий в условиях хранения и транспортирования, например, «обеспечение холодовой цепи» - cold chain management - на качество продукции с учетом нормативных требований. Для функционирования инфраструктуры, например, возможность обеспечивать надлежащие условия отгрузки, временного хранения, обращение с опасными материалами и подконтрольными веществами, таможенная очистка. Для предоставления информации об обеспечении пригодности лекарственных препаратов, например, ранжирование рисков для цепи поставок.
	II.6. Управление рисками для качества, как часть производства
	Валидация Для определения области и масштаба деятельности по подтверждению, квалификации и валидации, например, аналитические методики, процессы, оборудование и процедуры очистки. Для определения масштаба последующих действий, например, отбор проб, мониторинг и повторная валидация. Для разграничения критических и некритических стадий процесса для помощи в планировании валидационных испытаний.
	Отбор проб или испытание в ходе производства Для оценки частоты и масштаба контрольных испытаний в процессе производства, например, для обоснования уменьшения объема испытаний в условиях доказанного контроля . Для оценки и обоснования использования процессно-аналитической технологии вместе с выпуском по параметрам и выпуском в реальном времени.
	Планирование производств

	Для установления соответствующего плана производства, например, специально предназначенное производство, производство кампаниями, циклами производства и очередность сопутствующих технологических процессов.
	II.7. Управление рисками для качества как часть лабораторного контроля и испытаний стабильности
	Результаты, не соответствующие спецификациям Для установления возможных основных причин и корректирующих мероприятий в ходе расследования результатов, не соответствующих спецификациям. **Период до проведения повторных испытаний или дата окончания срока годности** Для оценки правильности хранения и испытаний промежуточной продукции, вспомогательных веществ и исходного сырья.
	II.8. Управление рисками для качества как часть упаковки и маркировки Проектирование упаковок Для проектирования вторичной упаковки, предназначенной для защиты первичной упаковки продукции, например, чтобы обеспечить подлинность продукции, разборчивую надпись на этикетке. Выбор системы укупорки контейнера Для определения критических характеристик системы укупорки контейнера. Контроль этикеток Для планирования процедур контроля этикеток, учитывая возможность перепутывания этикеток разной продукции, в том числе разных версий одной и той же этикетки.
	Фармацевтическая система качества
	Предисловие Производители лекарственных средств разрабатывают и внедряют эффективную фармацевтическую систему качества, чтобы обеспечить соответствие требованиям настоящего Стандарта и придерживаться положений, изложенных в главе 1 части I настоящего Стандарта. Данный документ является примером фармацевтической системы качества, которая предназначена для полного жизненного цикла продукции. Следовательно, данный документ выходит за рамки требований настоящего Стандарта, который, за исключением производства лекарственных средств для клинических исследований, не распространяется на ту часть жизненного цикла, которая связана с разработкой. Данный документ, содержание которого дополняет требования настоящего Стандарта, является рекомендательным. Использование данного документа будет способствовать инновациям, постоянному улучшению и усилению взаимосвязи между фармацевтической разработкой и производственной деятельностью.
1.	**Фармацевтическая система качества**
	1.1. Введение Настоящий документ гармонизирован с Руководством ICH Q10, которое описывает модель эффективной системы управления качеством для фармацевтической промышленности (далее – фармацевтическая система качества). В контексте данного документа 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 правил надлежащего производства и дополняет документы ICH Q8 «Фармацевтическая разработка» и ICH Q9 «Управление рисками для качества». Настоящий документ является моделью для фармацевтической системы качества, которая может применяться на различных этапах жизненного цикла продукции. Большинство положений данного документа, применяемых к производственным предприятиям, подробно излагается в других разделах настоящего Стандарта. Данный документ не предназначен для установления каких-либо новых положений, которые выходят за рамки действующих нормативных требований.

Положения, содержащиеся в данном документе, дополняют настоящий Стандарт и не являются обязательными.

Настоящий документ служит доказательством того, что производители и уполномоченные органы поддерживают эффективную фармацевтическую систему качества с целью улучшения качества и доступности лекарственных препаратов в интересах здравоохранения. Применение настоящего документа на протяжении жизненного цикла продукции будет способствовать инновациям и постоянному улучшению, а также упрочнению связи между фармацевтической разработкой и производственной деятельностью.

1.2. Область применения

Настоящий документ распространяется на системы, обеспечивающие фармацевтическую разработку и производство АФС, а также лекарственных препаратов, включая лекарственные биотехнологические и биологические лекарственные препараты, на протяжении всех этапов жизненного цикла продукции.

Элементы настоящего документа применяются соответственно и пропорционально каждому этапу жизненного цикла продукции с учетом различий между ними и различной цели каждого этапа, как указано в разделе 3 настоящего документа.

В контексте настоящего документа жизненный цикл продукции включает следующую производственную деятельность для новых и уже существующих лекарственных препаратов:

1) фармацевтическая разработка:

разработка активной фармацевтической субстанции;

разработка состава, включая систему «контейнер/средство укупорки»;

производство лекарственных препаратов для клинических исследований;

разработка системы доставки, если это необходимо;

разработка технологического процесса и масштабирование;

разработка методик анализа.

2) перенос технологии:

перенос новой продукции из разработки в производство;

перенос технологии производства зарегистрированной продукции внутри или между производственными или контролирующими подразделениями.

3) промышленное производство:

приобретение и контроль исходного сырья и материалов;

предоставление помещений для производства, систем обеспечения и оборудования;

технологический процесс, включая упаковку и маркировку;

контроль качества и обеспечение качества;

выдача разрешения на выпуск продукции;

хранение;

реализация, за исключением оптовой торговли.

4) прекращение выпуска продукции:

хранение документации;

хранение образцов;

продолжающаяся оценка продукции и составление отчетов.

1.3. Взаимосвязь данного документа с требованиями настоящего Стандарта, стандартами ISO и документом ICH Q7

Требования настоящего Стандарта, Руководства ICH Q7 «Правила надлежащего производства активных фармацевтических субстанций» и Руководства системой управления качества ISO являются основой настоящего документа. Для достижения изложенных ниже целей данный документ расширяет настоящий Стандарт описанием характерных элементов системы качества и ответственности руководства. Данный документ 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. Элементы системы качества и ответственность руководства, описанные в настоящем документе, 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.	
	1.4. Взаимосвязь настоящего документа с принципами государственного контроля 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 может подтверждаться 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 настоящему документу. Принципы государственного контроля определяются соответствующим законодательством.	
	1.5. Цели настоящего документа Внедрение модели фармацевтической системы качества приводит к достижению трех основных целей, которые дополняют или совершенствуют требования настоящего Стандарта.	
	1.5.1.	**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.
	1.5.2.	**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.
	1.5.3.	**Способствовать постоянному улучшению** Выявлять и внедрять соответствующие методы улучшения качества продукции и процессов, снижения их нестабильности, вводить 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.
	1.6. Средства улучшения: управление знаниями и управление рисками для качества Управление знаниями и управление рисками для качества являются средствами, которые дают возможность предприятиям эффективно и успешно внедрить настоящий документ. Эти средства будут способствовать достижению целей, описанных в пункте 1.5 настоящего документа, и обеспечивают основания для принятия решений, основанных на научных знаниях и знаниях о рисках по отношению к качеству продукции.	
	1.6.1.	**Управление знаниями** Знаниями о продукции и процессах необходимо управлять 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, но не ограничиваются, первичными знаниями – общеизвестными или документально оформленными внутри предприятия, - исследованиями в области фармацевтических разработок, деятельностью по переносу технологий, исследованиями по валидации процессов на протяжении жизненного цикла продукции

		, опытом производства, инновациями, постоянным улучшением и деятельностью, направленной на управление изменениями.
	1.6.2.	**Управление рисками для качества** Управление рисками для качества является неотъемлемым от эффективной фармацевтической системы качества. Оно может обеспечить 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 продукции. Документ « Управление рисками для качества», содержащийся в части III настоящего Стандарта, представляет принципы и примеры инструментов по управлению рисками для качества, которые применяются к различным аспектам фармацевтического качества.
	1.7. Обсуждение структуры и содержания 1) структура, организация и документальное оформление фармацевтической системы качества четко структурируются и являются понятными для облегчения общего понимания и последовательного применения. 2) элементы настоящего документа применяются соответственно и пропорционально каждому этапу жизненного цикла продукции с учетом различной цели каждого этапа и имеющихся знаний о нем. 3) при разработке новой фармацевтической системы качества или при модификации существующей системы учитывают объем и сложность деятельности предприятия. В структуру фармацевтической системы качества включаются соответствующие принципы управления рисками. Некоторые аспекты фармацевтической системы качества применяются к деятельности всего предприятия, а иные – только к определенным подразделениям, эффективность внедрения фармацевтической системы качества обычно демонстрируется на уровне подразделения; 4) фармацевтическая система качества включает соответствующие процессы, ресурсы и ответственность для обеспечения качества работ по контракту и закупки сырья и материалов, как описано в пункте 2.7 настоящего документа. 5) в рамках фармацевтической системы качества, как описано в разделе 2 настоящего документа, определяется ответственность руководства. 6) 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 настоящего документа. 7) основные показатели результативности выявляются и используются для проверки эффективности процессов в рамках фармацевтической системы качества, как описано в разделе 4 настоящего документа.	
	1.8. Руководство по качеству Разрабатывается руководство по качеству или равноценный документ, включающий описание фармацевтической системы качества. Описание содержит: 1) политику в области качества (описывается в разделе 2 настоящего документа); 2) сферу применения фармацевтической системы качества; 3) 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; 4) ответственность руководства в рамках фармацевтической системы качества описана в разделе 2 настоящего документа;	
2.	**Ответственность руководства**	

Руководство предприятия несет ответственность за установление и обеспечение выполнения обязательств относительно качества и эффективности фармацевтической системы качества на уровне предприятия в целом.

2.1. Обязанности руководства

а) при достижении целей в сфере качества высшее руководство несет основную ответственность за обеспечение внедрения эффективной фармацевтической системы качества, определение обязанностей, ответственности и полномочий, доведение их до сведения персонала, а также их исполнение во всех подразделениях предприятия;

2) руководство:

3) участвовать в разработке, внедрении, мониторинге и поддержании фармацевтической системы качества;

4) демонстрировать сильную и очевидную поддержку фармацевтической системы качества и гарантировать ее внедрение на всех уровнях предприятия;

5) обеспечивать существование своевременных и эффективных средств связи и процедур распространения информации для доведения сведений о проблемах качества до руководства соответствующего уровня;

6) определять персональные и коллективные обязанности, ответственность и полномочия, а также взаимосвязи всех структурных подразделений, имеющих отношение к фармацевтической системе качества. Гарантировать, 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;

7) проводить проверки в отношении эффективности процесса и качества продукции, а также фармацевтической системы качества;

8) поддерживать постоянное улучшение;

9) выделять соответствующие ресурсы.

2.2. Политика в области качества

1) высшее руководство устанавливает политику в области качества, которая описывает общие цели и направления деятельности предприятия в отношении качества;

2) политика в области качества включает цели выполнения установленных нормативных требований, а также способствует постоянному улучшению фармацевтической системы качества;

3) политика в области качества доводится до сведения и понимается персоналом на всех уровнях предприятия;

4) для обеспечения постоянной эффективности политика в области качества периодически пересматривается.

2.3. Планирование качества

1) высшее руководство обеспечивает определение и доведение до сведения целей качества, необходимых для внедрения политики в области качества;

2) цели качества поддерживаются на всех соответствующих уровнях предприятия;

3) цели качества соответствуют стратегическим планам предприятия и согласовываются с политикой в области качества;

4) руководство предоставляет соответствующие ресурсы и обучение для достижения целей качества;

5) следует устанавливать, контролировать, постоянно доводить до сведения и выполнять показатели эффективности, которые служат мерой достижения целей качества, как описано в разделе 4.1 настоящего документа.

2.4. Управление ресурсами

1) руководство определяет и предоставляет соответствующие и достаточные ресурсы: человеческие, финансовые, материальные, помещения и оборудование для внедрения и поддержания фармацевтической системы качества и постоянного улучшения ее

	эффективности; 2) руководство обеспечивает надлежащее использование ресурсов, соответствующих продукции, процессу или производственной площадке.
	2.5. Внутренний обмен информацией 1) руководство обеспечивает установление и внедрение внутри предприятия механизмов соответствующего обмена информацией; 2) процессы обмена информацией обеспечивают передачу потока соответствующей информации между всеми уровнями компании; 3) процессы обмена информацией обеспечивают соответствующую и своевременную передачу информации об определенных проблемах с качеством продукции и с фармацевтической системой качества.
	2.6. Проверка со стороны руководства 1) высшее руководство посредством проведения проверок со своей стороны несет ответственность за управление фармацевтической системой качества для обеспечения ее эффективности и постоянного соответствия требованиям; 2) руководство оценивает результаты периодических проверок эффективности процесса и качества продукции, а также фармацевтической системы качества, как описано в разделах 3 и 4 настоящего документа.
	2.7. Управление работами по контракту и закупаемыми материалами Фармацевтическая система качества, включая описанную в этом разделе ответственность руководства, распространяется на контроль и проверку каких-либо работ по контракту и качество закупаемого исходного сырья и материалов. Производитель лекарственных средств несет ответственность за гарантию того, что процессы для обеспечения контроля работ по контракту и контроля качества закупаемых исходного сырья и материалов осуществляются. Эти процессы объединяются с управлением рисками для качества и включают: 1) проведение оценки, например, путем проведения аудитов, контроля исходного сырья и материалов, проведения квалификации исполнителей работ по контракту и поставщиков сырья. Такая оценка проводится до проведения работ по контракту или до выбора поставщиков исходного сырья и материалов на предмет их пригодности и соответствия требованиям для выполнения таких работ или поставки исходного сырья и материалов с использованием установленной цепи поставок; 2) определение сфер ответственности и процессов передачи информации в отношении работ, связанных с качеством, в которые вовлечены заинтересованные стороны. В отношении работ по контракту это включается в письменное соглашение между заказчиком и исполнителем; 3) мониторинг и проверка деятельности исполнителя или качества исходного сырья и материалов от поставщика, а также определение и внедрение любых необходимых улучшений ; 4) мониторинг исходного сырья и материалов для гарантии того, что они получены из утвержденных источников с использованием согласованной цепи поставок.
	2.8. Управление изменениями в праве собственности на продукцию Когда происходит изменение в праве собственности на продукцию, например, в результате покупки, руководство принимает во внимание сложность этого процесса и гарантирует, что: 1) для каждой задействованной в процессе стороны определена текущая ответственность; 2) передана вся необходимая информация.
3.	**Постоянное улучшение эффективности процесса и качества продукции**
	В этом разделе описаны цели на различных этапах жизненного цикла продукции, а также четыре характерных элемента фармацевтической системы качества, которые

расширяют требования настоящего Стандарта для достижения целей данного документа, определенных в разделе 1.5. Этот раздел не изменяет требования настоящего Стандарта.

3.1. Цели на этапах жизненного цикла продукции

Ниже описаны цели каждого этапа жизненного цикла продукции.

3.1.1.	**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.
3.1.2.	**Перенос технологии** Цель деятельности, связанной с переносом технологии – это 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.
3.1.3.	**Промышленное производство** Цели промышленного производства включают 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.
3.1.4.	**Прекращение производства продукции** Цель мероприятий по прекращению производства продукции – эффективное управление конечным этапом жизненного цикла продукции. Для управления мероприятиями по прекращению производства продукции используются предварительно установленные подходы: хранение документации и образцов, постоянная оценка продукции, например, работа с претензиями и испытания стабильности; составление отчетов в соответствии с установленными требованиями.

3.2. Элементы фармацевтической системы качества

Элементы, описанные ниже, частично входят в другие разделы и приложения 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 (далее - КАПА);

система управления изменениями;

проверка со стороны руководства эффективности процесса и качества продукции.

Эти элементы применяются 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 оценивают 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.

Система мониторинга эффективности процесса и качества продукции

	3.2.1.	Производители лекарственных средств планируют и осуществляют систему мониторинга эффективности процесса и качества продукции, а также обеспечивают 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) обеспечивает инструменты для измерения и анализа параметров и свойств, определенных в стратегии контроля, например, управление данными и статистические инструменты; 3) анализирует параметры и характеристики, определенные в стратегии контроля, для подтверждения постоянной работы в контролируемом состоянии; 4) определяет источники отклонений, которые влияют на эффективность процесса и качество продукции, с целью возможного постоянного улучшения, направленного на снижение или контроль изменчивости; 5) содержит 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) обеспечивает знаниями для улучшения понимания процесса, расширяет пространство проектных параметров и дает возможность применения инновационных подходов к валидации процесса.

Таблица I. Применение системы мониторинга эффективности процесса и качества продукции в протяжении жизненного цикла продукции

Фармацевтическая разработка	Перенос технологии	Промышленное производство	Прекращение производства продукции
Полученные знания о процессе и продукции и результаты их мониторинга, полученные в процессе разработки лекарственного препарата, используют для установления стратегии контроля на этапе производства.	Мониторинг при проведении работ по масштабированию обеспечивает предварительную оценку эффективности процесса и успешное внедрение в производство. Знания, полученные во время переноса технологий и масштабирования, полезны 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 (такой как испытания стабильности) продолжается до завершения всех испытаний. В соответствии с установленными требованиями, испытания продолжаются на лекарственных препаратах,

				находящихся в обороте.

3.2.2.

Система корректирующих и предупреждающих действий

Производитель лекарственных средств имеет систему по осуществлению 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 документу « Управление рисками для качества» части III настоящего Стандарта. Результатом методологии корректирующих и предупреждающих действий является улучшение продукции и процесса, а также улучшение понимания продукции и процесса.

Таблица II. Применение системы корректирующих и предупреждающих действий на протяжении жизненного цикла продукции

Фармацевтическая разработка	Перенос технологии	Промышленное Производство	Прекращение производств продукции
Исследуют изменчивость продукции или процесса. Методология КАПА является полезной, когда корректирующие и предупреждающие действия внедрены в итеративную схему и процесс разработки.	КАПА используется в качестве эффективной системы обратной связи, прямой связи и постоянного улучшения.	Следует использовать систему КАПА, при этом оценивается эффективность предпринятых действий	Система КАПА продолжает применяться после прекращения производств продукции. Учитывается влияние на продукцию, которая остается в обороте, а также на другую продукцию, на которую могло быть оказано влияние.

3.2.3.

Система управления изменениями

Инновации, постоянное улучшение, результаты мониторинга эффективности процесса и качества продукции и система КАПА приводят к изменениям. Для правильной оценки, утвержден и внедрения этих изменений предприятие имеет эффективную систему управления изменениями.

В общем случае имеется разница в соблюдении формальной стороны процессов управления изменениями до первоначальной подачи документов в уполномоченный орган и после подачи, есл изменения к поданным документам могут требоваться в соответствии с установленными нормами

Система управления изменениями обеспечивает осуществление постоянного, своевременного и эффективного улучшения. Она обеспечивает высокую степень уверенности в том, что изменение не приведет к непредсказуемым последствиям.

Система управления изменениями в зависимости от этапов жизненного цикла продукции включает следующее:

1) управление рисками для качества, которое используется для оценки предлагаемых изменений. Уровень усилий и соблюдение формальностей при оценке соответствует уровню риск ;

2) оценку предлагаемых изменений в отношении регистрационного досье, включая пространство проектных параметров, если они установлены и (или) текущее понимание продукц и процессов. Проводится оценка для определения того, требуется ли внесение изменений в

регистрационное досье в соответствии с установленными нормами. Работа внутри границ проектных параметров не считается изменением с точки зрения нормативных требований. Однако с точки зрения фармацевтической системы качества, все изменения оцениваются с помощью системы управления изменениями на предприятии;

3) предложенные изменения оцениваются 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;

4) оценку проведенных изменений после их внедрения для подтверждения того, что цель изменений была достигнута и что это не отразилось негативно на качестве продукции.

Таблица III. 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 посл прекращения производства продукции проходят через соответствующу систему управления изменениями

3.2.4.

Проверка со стороны руководства эффективности процесса и качества продукции

Проверка со стороны руководства гарантирует управление эффективностью процесса и качеством продукции на протяжении жизненного цикла продукции. В зависимости от размера и сложности структуры предприятия, проверка со стороны руководства может состоять 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.

Система проверок со стороны руководства включает:

1) результаты инспекций уполномоченных органов и их заключения, аудиторские и другие оценки, обязательства перед уполномоченными органами;

2) периодические обзоры качества продукции, которые включают:

оценку степени удовлетворенности потребителей посредством расследования претензий и проведения отзывов продукции;

заключения по результатам мониторинга эффективности процесса и качества продукции;

эффективность изменений процесса и продукции, включая те, которые являются результатом корректирующих и предупреждающих действий.

3) любые последующие мероприятия после проверок со стороны руководства.

Система проверок со стороны руководства определяет соответствующие мероприятия, такие как:

1) улучшение процесса производства и продукции;

2) обеспечение ресурсами, организация обучения и (или) перераспределение ресурсов;

3) приобретение и распространение знаний.

Таблица IV. Применение проверок со стороны руководства эффективности процесса и качеств продукции на протяжении жизненного цикла продукции

Фармацевтическая разработка	Перенос технологии	Промышленное производство	Прекращение производства продукции
Подходы, основанные на проверках со стороны руководства, применяются для обеспечения соответствия разработки продукции и технологического процесса.	Подходы, основанные на проверках со стороны руководства, применяются для обеспечения возможности производства разработанной продукции в промышленном масштабе.	Проверка со стороны руководства является структурированной системой, как это изложено выше, и содействует постоянному улучшению.	Проверка со стороны руководства включает такие элементы, как стабильность продукции и расследование претензий в отношении ее качества.

4. Постоянное улучшение фармацевтической системы качества

В этом разделе описаны мероприятия, которые необходимо осуществлять для управления и постоянного улучшения фармацевтической системы качества

4.1. Проверка фармацевтической системы качества со стороны руководства

Руководство использует формальные процессы для проведения периодических проверок фармацевтической системы качества. Такие проверки включают:

1) систему мер для достижения целей, связанных с фармацевтической системой качества;

2) оценку показателей эффективности, которые могут использоваться для проверки эффективности процессов в рамках фармацевтической системы качества, таких как:

- претензии, отклонения, КАПА и процессы управления изменениями;
- обратная связь в отношении работ по контракту;
- процессы самооценки, включая оценки рисков, анализ тенденций и аудиты;
- внешние оценки, такие как инспекции уполномоченных органов и их заключения, а также аудиты потребителей.

4.2. Мониторинг внутренних и внешних факторов, которые влияют на фармацевтическую систему качества

Факторы, проверяемые руководством, включают:

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.

4.3. Результаты проверки со стороны руководства и мониторинга

Итоги проверки фармацевтической системы качества со стороны руководства и мониторинга внутренних и внешних факторов включать:

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 со стороны руководства и предпринятых действий, а также своевременный и эффективный обмен информацией о них, включая информирование высшего руководства о соответствующих результатах.

5. Термины и определения

Термины ICH и ISO используются в настоящем документе там, где в них возникает необходимость. В контексте настоящего документа если слова «требование», «требования» или «необходимо» появляются в определении ISO, то они не обязательно отражают нормативные требования. Если не было возможности применить определения ICH или ISO, разрабатываются формулировки для использования их именно в настоящем документе.

Возможность процесса - способность процесса создавать продукцию, которая будет соответствовать требованиям к этой продукции. Концепция возможности процесса также может определяться при помощи статистических терминов.

Высшее руководство - лицо или лица, которые руководят и осуществляют на высшем уровне контроль за деятельностью предприятия или за его отдельной площадкой, а также имеют полномочия ответственность, чтобы задействовать ресурсы предприятия или его отдельной площадки.

Деятельность, передаваемая для выполнения другой организации - аутсорсинг - деятельность, осуществляемая подрядчиком по письменному договору с заказчиком.

Инновация - внедрение новых технологий или методологий.

Качество - степень, в которой совокупность неотъемлемых свойств продукции, системы или процесса соответствует требованиям.

Контролируемое состояние - условие, при котором комплекс контрольных мероприятий постоянно обеспечивает стабильную эффективность процесса и качество продукции.

Корректирующие действие - действие, направленное на устранение причины выявленного несоответствия или другой нежелательной ситуации.

Корректирующее действие осуществляют для предотвращения повторного события, в то время как предупреждающее действие осуществляют для предотвращения события.

Обратная или прямая связь - обратная связь – это модификация или контроль процесса или системы исходя из их результатов или эффективности. Прямая связь – это модификация или контроль процесса исходя из их ожидаемых результатов или эффективности. Обратную или прямую связь технически используют в стратегии контроля процесса и концептуально – в управлении качеством.

Планирование качества - часть управления качеством, направленная на установление целей качества и определение необходимых операционных процессов и соответствующих ресурсов для достижения целей качества.

Показатели эффективности - измеряемые значения, используемые для количественного выражения целей качества для отражения эффективности организации, процесса и системы; в некоторых региона используется термин «метрика эффективности».

Политика в области качества - общие цели и направление деятельности организации относительно качества, которые официально формулируются высшим руководством.

Постоянное улучшение - постоянная деятельность, направленная на увеличение способности соответствовать требованиям.

Предупреждающее действие - действие, направленное на устранение причин потенциальных несоответствий или других нежелательных ситуаций.

Предупреждающее действие выполняется для предотвращения события, в то время как корректирующее действие – для предупреждения повторного события.

Пространство проектных параметров - многомерная комбинация и взаимодействие различных исходных переменных, а также параметров процесса, при которых доказано обеспечение качества.

Реализация продукции - достижение производства продукции с показателями качества, соответствующими потребностям пациентов, медицинских работников, уполномоченных органов (включа соответствие установленным требованиям), а также внутренних потребителей.

Руководство по качеству - документ, излагающий систему управления качеством, применяемую в организации.

Средство улучшения - инструмент или процесс, который обеспечивает средства для достижения цели.

Стратегия контроля - запланированный комплекс мероприятий по контролю, основанный на понимании данной продукции и процесса, что обеспечивает эффективность процесса и качество продукции. Этот комплекс может включать 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.

Управление знаниями - систематический подход к сбору, анализу, накоплению и распространению информации о продукции, производственных процессах и компонентах.

Управление изменениями - систематический подход к предложению, оценке, утверждению, внедрени и проверке изменений.

Управление рисками для качества - систематический процесс для общей оценки, контроля, передачи информации и обзора рисков для качества лекарственных препаратов на протяжении жизненного цикла продукции.

Фармацевтическая система качества, ФСК - система управления для направления и контроля фармацевтической компании в отношении качества.

Цели качества - средства преобразования политики в области качества и стратегий в измеряемую деятельность.

Дополнение 1

Потенциальные возможности улучшения научных и основанных на анализе рисков надзорных подходов

Настоящее дополнение отражает потенциальные возможности улучшения подходов, которые применяются уполномоченными органами. Фактический надзорный процесс определяется соответствующи законодательством.

План действий	Потенциальная возможность
1. Соответствовать требованиям настоящего Стандарта	Соответствие – обязательно
2. Демонстрировать эффективную фармацевтическую систему качества, включая эффективное использование принципов управления рисками для качества.	Возможность для увеличения 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.	Возможность для: содействия научно-обоснованной оценке фармацевтического качества; обеспечения возможности применения инновационных подходов к процессу валидации; внедрения 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 качества.	Возможность для: увеличения использования подходов, основанных на анализе рисков, при проведении инспекций уполномоченными органами; содействия научно-обоснованной оценке фармацевтического качества; оптимизации научно-обоснованных и основанных на анализе рисков процессов изменений, вносимых после регистрации лекарственных средств, для извлечения максимальной пользы от инноваций и постоянного улучшения; обеспечения возможности применения инновационных подходов к процессу валидации; внедрения механизмов выдачи разрешения на выпуск в реальном времени.

Дополнение 2

Схема модели фармацевтической системы качества в соответствии с настоящим документом

На представленной схеме показаны основные особенности модели фармацевтической системы качества (ФСК). Фармацевтическая система качества охватывает весь жизненный цикл продукции, включая фармацевтическую разработку, перенос технологии, промышленное производство и прекращени производства, как показано в верхней части схемы. Фармацевтическая система качества расширяет требования настоящего Стандарта, как показано на схеме. Схема также показывает то, что требования настоящего Стандарта распространяются на производство лекарственных препаратов для клинических исследований.

Следующий горизонтальный блок иллюстрирует важность ответственности руководства в отношении всех этапов жизненного цикла продукции. В следующем за ним горизонтальном блоке приведен перечень элементов фармацевтической системы качества, которые являются опорными для модели ФСК. Эти элементы соответственно и пропорционально применяются к каждому этапу жизненного цикла, 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. Эти средства улучшения помогают при достижении целей фармацевтической системы качества в отношении производства продукции, соответствующей своему предназначению, установлени и поддержания контролируемого состояния и содействуют постоянному улучшению.

Международные гармонизированные требования к сертификации серии

Основные требования

Каждую серию лекарственного средства, в том числе перемещаемую между странами, в которых соблюдаются требования надлежащего производства, необходимо сопровождать 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 приводятся подробные спецификации на лекарственное средств , ссылки на аналитические методы, полученные результаты аналитических испытаний, а также

содержится подтверждение того, что записи по производству, упаковке и контролю качества серии проверены и сделан вывод об их соответствии требованиям настоящего Стандарта. Сертификат серии подписывается лицом, ответственным за подтверждение того, что серия пригодна к выпуску в реализацию или для поставок/экспорта.

Организация, реализующая лекарственное средство, получает и сохраняет выданный производителем сертификат. Обеспечивается доступность этого сертификата для сотрудников уполномоченных органов Такой сертификат производителя о соответствии серии имеет особое значение для того, чтобы не проводить повторный контроль, если это разрешено соответствующими нормативными правовыми актами

При необходимости такой сертификат выдается для продукции, не являющейся готовым лекарственным препаратом, такой как промежуточная продукция, нерасфасованная или частично упакованная продукция.

Такой сертификат выдается на активные фармацевтические субстанции и исследуемые лекарственны препараты, используемые в клинических исследованиях. Рекомендуется использовать терминологию, которая приведена в Словаре к данному Документу.

Содержание сертификата серии лекарственного средства

Бланк производителя

1. Название продукции
2. Страна – импортер
3. Номер регистрационного удостоверения или номер разрешения на проведение клинических исследований
4. Дозировка/активность
5. Лекарственная форма
6. Размер и тип упаковки
7. Номер серии
8. Дата производства
9. Дата окончания срока годности
10. Названия, адреса и номера лицензий всех производственных площадок и мест проведения контрол качества
11. Сертификаты соответствия требованиям настоящего Стандарта для всех площадок, приведенных в пункте 10
12. Результаты анализов
13. Комментарии
14. Заявление о сертификации
15. Фамилия и должность/звание лица, выдавшего разрешение на выпуск серии
16. Подпись лица, выдавшего разрешение на выпуск серии
17. Дата подписания

Пояснения и словарь терминов

1. Название продукции.

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.

2. Страна – импортер.

3. Номер регистрационного удостоверения или номер разрешения на проведение клинических исследований.

Номер регистрационного удостоверения на лекарственное средство в стране-импортере. В случае лекарственных препаратов для клинических исследований – номер разрешения на проведение клинических исследований или ссылка на исследования (при наличии).

4. Дозировка/активность.

Название и количество в единице лекарственной формы всех активных фармацевтических субстанци /компонентов. В случае лекарственных препаратов для клинических исследований, включая плацебо, способ предоставления такой информации не должен способствовать раскодированию «слепого» исследования.

5. Лекарственная форма, например, таблетки, капсулы, мази.

6. Размер и тип упаковки.

Указывается вместимость контейнера и его тип.

7. Номер серии.

Или номер партии, относящийся к продукции. Уникальная комбинация цифр, букв или символов, идентифицирующая серию, по которой прослеживается история производства и оптовой торговли серии

8. Дата производства.

В соответствии с требованиями страны-импортера.

9. Дата окончания срока годности.

Размещенная на контейнере или 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.

10. Названия, адреса и номера лицензий всех производственных площадок и мест проведения контроля качества.

Следует указать все производственные площадки, связанные с данным производством, включая упаковку/маркировку и контроль качества серии с указанием названия, адреса и номера лицензии. Названия и адреса соответствуют указанным в лицензии на производство.

11. Сертификаты соответствия требованиям настоящего Стандарта для всех площадок, приведенных в пункте 10.

Следует указать номера сертификатов.

12. Результаты анализов.

Следует привести утвержденные спецификации, все полученные результаты и ссылки на примененны методы.

13. Комментарии.

Какая-либо дополнительная информация, которая может быть полезной для импортера и (или) инспектора, подтверждающего соответствие серии, например, специальные условия хранения или транспортирования.

14. Заявление о сертификации.

Заявление охватывает производство, включая упаковку/маркировку и контроль качества. Необходимо использовать следующий текст: «Настоящим я подтверждаю, что приведенная выше информация является достоверной и точной. Эта серия продукции произведена, включая упаковку и (или) маркировку и контроль качества, на вышеуказанной производственной площадке или площадках в полном соответствии с требованиями Правил производства и контроля качества, а также проведения испытаний стабильности и установления срока хранения и повторного контроля лекарственных средст , изделий медицинского назначения и медицинской техники, утвержденных в соответствии с пунктом статьи 67 Кодекса Республики Казахстан «О здоровье народа и системе здравоохранения», 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 соответстви требованиям Стандарта надлежащей производственной практики.

15. Фамилия и должность/звание лица, выдавшего разрешение на выпуск серии.

Включая название и адрес площадки, если в пункте 10 приведено больше одной площадки.

16. Подпись лица, выдавшего разрешение на выпуск серии.

17. Дата подписания.

Словарь эквивалентных терминов, используемых в сертификате

Действующие вещества = активные фармацевтические субстанции/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).
Данный словарь не является исчерпывающим.

Приложение 1
к Стандарту надлежащей
производственной практики

Производство стерильных лекарственных средств

Принцип

К производству стерильных лекарственных средств предъявляются особые требования для сведения 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 придерживаются тщательно разработанных и валидированных способов производства и процедур.

Настоящий Стандарт не устанавливает детальные методы определения чистоты, в том числе воздуха, поверхностей по микроорганизмам и частицам. Дополнительную информацию получают из других нормативных и технических документов.

Общие требования

1. Стерильную продукцию производят в чистых зонах, доступ в которые персонала и (или) поступление оборудования, исходного сырья и материалов осуществляется 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 осуществляют в отдельных зонах (помещениях) внутри чистой зоны (помещения). Технологические операции делятся на две категории: первая, когда продукцию подвергают финишной стерилизации в первичной упаковке, и вторая, когда операции на нескольких или всех стадиях выполняют в асептических условиях.

3. Чистые зоны (помещения) 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, эти зоны (помещения) проектируются так, чтобы обеспечить точно определенный уровень чистоты воздуха в «оснащенном» состоянии. «Оснащенное» состояние - состояние, в котором чистое помещение построено и функционирует, технологическое оборудование полностью укомплектовано, но персонал отсутствует. «Эксплуатируемое» состояние - это состояние, при котором чистое помещение и технологическое оборудование функционируют в требуемом режиме с заданным количеством работающего персонала.

Требования к «оснащенному» и «эксплуатируемому» состоянию устанавливаются для каждого чистого помещения или комплекса чистых помещений.

Чистые зоны (помещения) при производстве стерильных лекарственных средств подразделяются на четыре класса.

Класс А - локальная зона для проведения операций, представляющих высокий риск для качества продукции, такие как зоны наполнения, укупорки; зоны, где ампулы и флаконы находятся в открытом состоянии и выполняются соединения частей оборудования в асептических условиях. 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 в рабочей зоне открытого чистого помещения. Поддержание

ламинарности доказывается и валидируется. В закрытых изоляторах и боксах с перчатками допускается использовать однонаправленный поток воздуха с меньшими скоростями.

Класс B - зона, непосредственно окружающая зону класса A, предназначенную для асептического приготовления и наполнения.

Классы C и D - чистые зоны для выполнения менее критичных стадий производства стерильной продукции.

Классификация чистых помещений и чистых зон

4. Чистые помещения и чистые зоны классифицируются по ГОСТ ИСО 14644-1. Подтверждение класса чистоты четко отделяется от мониторинга производственной среды при проведении процесса. Максимально допустимая концентрация аэрозольных частиц для каждого класса приведена в таблице.

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 A минимальный объем отбираемой пробы воздуха составляет не менее 1м^3 для каждой точки отбора проб. Класс A соответствует классу ИСО 4.8 по показателю предельного количества частиц в воздухе размером $\geq$ 5,0 мкм. Класс B (в оснащенном состоянии) по количеству аэрозольных частиц соответствует классу ИСО 5 по количеству частиц обоих указанных размеров. Класс C (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 и 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 $\geq$ 5,0 мкм в дистанционных системах для отбора проб с длинными трубками. В случае систем однонаправленного потока воздуха следует использовать изокинетические насадки для отбора проб.

7. Подтверждение класса в эксплуатируемом состоянии проводят 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 ISO 14644-2.

Мониторинг чистых помещений и чистых зон

8. Проводится текущий мониторинг чистых помещений и чистых зон в период их эксплуатации. Точки отбора проб для текущего мониторинга выбирают на основе анализа рисков и результатов, полученных при классификации чистых помещений и (или) чистых зон.

9. Для зон класса A мониторинг частиц проводится 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 осуществляют во время обычных операций по настройке оборудования до момента появления риска. Также проводится мониторинг во время моделирования операций. В зонах класса A проводится мониторинг с такой частотой и при таком объеме отбираемых проб, чтобы зафиксировать все вмешательства, случайные события и

любые повреждения системы, а в случае выхода за предел предупреждения - поднять тревогу. Признано, 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 такая же система применялась для зон класса B, хотя частота отбора проб может быть меньшей. Важность системы мониторинга частиц определяется эффективностью разделения между расположенными рядом зонами классов A и B. В зонах класса B проводится мониторинг с такой частотой и соответствующим объемом отбираемых проб, чтобы зафиксировать изменения уровня контаминации и любые ухудшения работы системы, а в случае выхода за уровень тревоги - 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 учитывают требования к размерам частиц. При использовании удаленных систем отбора проб учитывают длину трубок и радиусы изгибов трубок с учетом возможности оседания частиц в трубках. При выборе системы мониторинга 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 от скорости отбора проб используемой системы. Объем проб при текущем мониторинге отличается 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, достигается после короткого периода восстановления 15-20 мин (нормативное значение) при отсутствии персонала после завершения работы.

Класс	Примеры операций для продукции, подлежащей финишной стерилизации (см. пункты 28-30 данного 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

15. Мониторинг зон класса 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 достигается рекомендованное значение «периода восстановления».

16. Другие показатели, такие как температура и относительная влажность, зависят от продукции и характера выполняемых операций. Эти параметры не влияют на установленные нормативы чистоты.

17. Примеры операций, которые следует выполнять в зонах с разными классами чистоты, приведены ниже в таблице (см. также пункты 28-35 данного Приложения).

Класс	Примеры операций для приготовления в асептических условиях (см. пункты 31-35 данного 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 наносят 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 зон в эксплуатируемом состоянии приведены в таблице.

Класс	Рекомендуемые пределы микробной контаминации (1)			
	В воздухе, КОЕ/куб. м	Седиментация на чашку диаметром 90 мм, КОЕ за 4 ч (2)	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	-

Примечание:
(1) Приведены средние значения.
(2) Отдельные пластины для седиментации могут экспонироваться менее 4 часов.

20. По результатам мониторинга частиц и микроорганизмов устанавливаются соответствующие пределы: уровень тревоги и уровень действия. В операционных процедурах описываются 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. Существует много типов изоляторов и передаточных устройств. Изолятор и его комплектующие конструируются таким образом, чтобы в соответствующей зоне обеспечивалось необходимое качество воздуха. Изоляторы, изготовленные из разных материалов, в большей или меньшей степени подвержены повреждению изоляции и разгерметизации. Передаточные устройства могут быть разными: 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 самых больших потенциальных источников контаминации. Обычно пространство внутри изолятора является ограниченной зоной для проведения операций, представляющих высокие риски для качества продукции. В то же время 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 соответствует, по крайней мере, классу 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 «выдувания/наполнения/герметизации»

26. Устройство «выдувание/наполнение/герметизация» 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 «выдувание /наполнение/ герметизация», используемое в 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 для классов А/В. Производственная среда в оснащенном состоянии соответствовует установленным нормативам по частицам и микроорганизмам, а в эксплуатируемом состоянии - только по микроорганизмам. Устройство « выдувание/наполнение/герметизация», используемое в производстве продукции, подлежащей финишной стерилизации, устанавливается, по крайней мере, в зоне класса D.

27. Учитывая особенности этой технологии, следует обратить 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 проводится 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 осуществлять в производственной среде класса С.

Асептическое производство

31. Операции с компонентами первичной упаковки и другими материалами после мойки проводятся в производственной среде, по крайней мере, класса D. Обработку стерильного исходного сырья и компонентов, если в дальнейшем не предусмотрена стерилизация или стерилизующая фильтрация, следует осуществлять 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 (транспортирование) не окончательно укупоренных первичных упаковок с продукцией, например, лиофилизированной, до завершения процесса укупорки необходимо осуществлять или 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 зонах допускается нахождение только минимально необходимого количества персонала; это особенно важно для асептического производства. Проверки и контрольные операции следует, по возможности, проводить, находясь за пределами чистых зон.

37. Весь персонал (в том числе персонал, занятый очисткой и техническим обслуживанием) , работающий в таких 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 инструктируются, и за ними устанавливается строгое наблюдение.

38. Не допускается вход в зоны стерильного производства персонала, работающего с сырьем из тканей животных или культурами микроорганизмов, которые не используются в текущем технологическом процессе, если персонал не придерживается строгих и четко установленных процедур в отношении входа.

39. Необходимо выполнять требования к личной гигиене и чистоте. Персонал, занятый в производстве стерильных лекарственных средств, инструктируется о том, что он обязан сообщать о 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 письменными инструкциями, 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. Описание необходимой одежды для каждого класса:

Класс D: волосы, борода и усы (при наличии) закрываются. Следует носить обычный защитный костюм и соответствующую обувь или бахилы. Принимаются соответствующие меры для предотвращения любой контаминации чистой зоны извне.

Класс С: волосы, а также борода и усы (при их наличии) закрываются. Необходимо носить комбинезон или брючный костюм, плотно облегающий запястья и имеющий высокий воротник, а также соответствующую обувь или бахилы. От одежды и обуви волокна или частицы практически не отделяются.

Класс А/В: головной убор полностью закрывает волосы, а также бороду и усы (при их наличии); он вставляется в воротник костюма; необходимо на лице носить маску для предотвращения распространения капелек. Следует носить соответствующим образом простерилизованные и неопудренные резиновые или пластиковые перчатки и простерилизованную или продезинфицированную обувь. Нижние края штанин заправляются внутрь обуви, а рукава одежды – в перчатки. Защитная одежда волокна или частицы практически не выделяет и задерживает частицы, отделяющиеся от тела.

44. Уличную одежду запрещается вносить в комнаты для переодевания, которые ведут в помещения классов В и С. Каждый работник в зоне класса А/В обеспечивается 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 позволять многократно применять моющие и, при необходимости, дезинфицирующие средства.

47. Для уменьшения накопления пыли и облегчения уборки в помещениях не имеется не поддающихся очистке углублений и минимизировано количество выступающих краев, полок, шкафов и оборудования. Двери сконструированы без углублений, недоступных для очистки; по этой же причине не используются раздвижные двери.

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 класса А/В, используемых для асептического производства. В других зонах следует предусматривать разрыв струи между оборудованием и канализационной трубой (воронкой). Стоки в полу в чистых комнатах с более низким классом чистоты обеспечиваются сифонами или гидрозатворами для предотвращения обратного потока.

51. Комнаты для переодевания конструируются как воздушные шлюзы и используются для обеспечения физического разделения разных этапов смены одежды и, таким образом, сводить к минимуму контаминацию защитной одежды микроорганизмами и частицами. Они эффективно обтекаются отфильтрованным воздухом. Зона перед выходом из комнаты (помещения) для переодевания в оснащенном состоянии имеет тот же класс чистоты, что и зона, в которую она ведет. В некоторых случаях для входа в чистые зоны и выхода из них целесообразно иметь отдельные комнаты (помещения) для переодевания. Устройства для мытья рук обычно устанавливают в начале комнат для переодевания.

52. Обе двери воздушного шлюза не могут быть открыты одновременно. Для предотвращения одновременного открывания более одной двери предусматривается блокировочная система или система визуального и (или) звукового предупреждения.

53. Подача отфильтрованного воздуха поддерживает положительный перепад давления относительно производственных зон с более низким классом при всех рабочих условиях, а воздушный поток эффективно обтекает зону. Смежные помещения с разными классами чистоты имеют разницу в давлении 10-15 Па (нормативное значение). Особое внимание уделяется защите зоны наибольших рисков для качества продукции, то есть производственной среде, непосредственному влиянию которой подвергается продукция или очищенные компоненты, контактирующие с продукцией. Допускаются разные варианты в отношении подачи воздуха и перепада давлений, которые могут потребоваться из-за присутствия некоторых материалов, например, патогенных, высокотоксичных, радиоактивных или живых вирусов или бактериальных материалов, или препаратов из них. Для некоторых операций предусматривается деконтаминация помещений и оборудования и обработка воздуха, удаляемого из чистой зоны.

54. Наглядно демонстрируется, что направление воздушных потоков не представляет рисков для контаминации продукта, например, следует удостовериться, что в зону, представляющую 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 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 проектируются и устанавливаются таким образом, чтобы работы с оборудованием, его техническое обслуживание и ремонт проводить снаружи чистой зоны. Если необходима стерилизация, то она проводится после максимально полной сборки оборудования.

58. Если техническое обслуживание оборудования было проведено внутри чистой зоны и необходимые нормы чистоты и (или) асептики были нарушены во время этой работы, то зона очищается, дезинфицируется и (или) простерилизована (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. Все оборудование, такое 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 их повторное введение в эксплуатацию выдается разрешение.

Санитария

61. Санитарная обработка чистых зон имеет особо важное значение. Зоны необходимо тщательно очищать в соответствии с письменной инструкцией. 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 зонах классов А и В, перед использованием стерилизуются.

63. Для снижения микробной контаминации в недоступных местах применяется фумигация чистых 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 наполнение ими в зонах, используемых для производства других лекарственных средств; однако вакцины, содержащие убитые микроорганизмы или бактериальные экстракты, после инактивации могут быть расфасованы в тех же помещениях, 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 учитываются различные вмешательства, которые возникают во время обычного производственного процесса, а также ситуации «наихудшего случая».

68. Моделирование процесса при первоначальной валидации включает три последовательных удовлетворительных испытания для каждой смены операторов. В дальнейшем их следует повторять через установленные промежутки времени, а также после любого существенного изменения в системе вентиляции и кондиционирования воздуха, в оборудовании, процессе или количестве смен. Моделирующие процесс испытания следует повторять дважды в год для каждой смены операторов и каждого процесса.

69. Имеется достаточное количество контейнеров (первичных упаковок), предназначенных для фасовки питательных сред, для обеспечения достоверной оценки. В случае небольших серий количество контейнеров для фасовки питательных сред соответствует размеру серии продукции. Необходимо стремиться к отсутствию роста микроорганизмов, при этом следует применять такие нормы:

1) если наполняли менее 5 000 единиц продукции, не должно быть ни одной контаминированной единицы.

2) если наполняли от 5 000 до 10 000 единиц продукции:

одна контаминированная единица является основанием для расследования причин и повторной фасовки питательных сред;

две контаминированные единицы – проводится расследование причин и повторная валидация.

3) если наполняли свыше 10 000 единиц:

одна контаминированная единица является основанием для расследования причин;

две контаминированные единицы – проводится расследование причин и повторная валидация.

70. При любом количестве первичных упаковок с питательной средой периодические случаи обнаружения микробной контаминации могут указывать на наличие небольших уровней контаминантов, что расследуется. При обнаружении значительной микробной контаминации следует рассмотреть возможное влияние на стерильность серий, выпущенных после проведения последних успешных испытаний с наполнением питательными средами.

71. Обеспечивается условия, при которых любая валидация не создает риск для технологических процессов.

72. Источники водоснабжения, оборудование для подготовки воды и приготовленная вода подлежат регулярному мониторингу на наличие химических и биологических контаминантов и, в необходимых случаях, на эндотоксины. Результаты мониторинга и любых предпринятых действий следует оформлять документально.

73. В чистых зонах, особенно в ходе процесса асептического производства, деятельность персонала минимизируется, а его передвижение - методическим и контролируемым во избежание избыточного выделения частиц и микроорганизмов, обусловленного повышенной двигательной активностью. Чтобы не создавать дискомфорта с учетом свойств используемой одежды, температуру и влажность производственной среды поддерживают не очень высокими.

74. Микробная контаминация исходного сырья и материалов минимизируется. Спецификации на них включают в себя требования к микробиологической чистоте.

75. В чистых 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 минимизируются и имеют ограничение по времени, соответствующее условиям хранения.

79. Время между началом приготовления раствора и его стерилизацией или стерилизующей фильтрацией минимизируется. Для каждого вида продукции устанавливается максимально допустимое время с учетом его состава и установленного порядка хранения.

80. Перед стерилизацией контролируется уровень микробной контаминации. Устанавливается рабочие границы контаминации непосредственно перед стерилизацией, которые соотносятся с эффективностью используемого метода. Уровень микробной контаминации следует количественно определять для каждой серии как продукции, наполненной в асептических условиях, так и продукции, подвергаемой финишной стерилизации. Если для лекарственных препаратов,

подвергаемых финишной стерилизации, установлены более жесткие параметры стерилизации, уровень микробной контаминации контролируется 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 контролируется уровень эндотоксинов. Все растворы, особенно инфузионные жидкости большого объема, подвергают стерилизующей фильтрации по возможности непосредственно перед наполнением.

81. Компоненты, контейнеры, оборудование и любые другие предметы, необходимые в чистой зоне, особенно при работе в асептических условиях стерилизуются и передаются 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 подтверждается 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 соответствует 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 одного раза в год, а также всегда в случае внесения существенных изменений в оборудование. Необходимо хранить записи с результатами.

85. Для эффективной стерилизации весь материал в целом подвергается необходимой обработке, а процесс организован таким образом, чтобы гарантировать, что эффективность будет достигнута.

86. Для всех процессов стерилизации разрабатываются и проходят валидацию способы загрузки.

87. Применение биологических индикаторов следует рассматривать 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. Каждая корзина, лоток или другая емкость для продукции или компонентов четко маркируется этикеткой с наименованием материала, номером серии и указанием, прошел он стерилизацию или нет. При необходимости используются такие индикаторы, как автоклавная лента, для указания того, прошла ли серия (или часть серии) процесс стерилизации, однако они не дают достоверного подтверждения того, действительно ли серия стерильна.

89. Для каждого цикла стерилизации составляются записи. Они утверждаются, что является частью процедуры выдачи разрешения на выпуск серии.

Термическая стерилизация

90. Каждый цикл термической стерилизации записывается в виде диаграммы в координатах время-температура в достаточно большом масштабе или регистрируется с помощью другого соответствующего оборудования, имеющего необходимую правильность и точность. Место

расположения температурных датчиков, используемых для контроля и (или) записи, определяется 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. Предусматривается достаточное время, чтобы весь объем загрузки достиг необходимой температуры до того, как будет начат отсчет времени стерилизации. Этот период определяется для каждого типа стерилизуемой загрузки.

93. После завершения высокотемпературной фазы цикла термической стерилизации принимаются меры предосторожности, предотвращающие контаминацию простерилизованной загрузки во время охлаждения. Любая охлаждающая жидкость или газ, контактирующие с продукцией, стерилизуются, кроме случаев, когда возможность использования негерметичных упаковок исключена и приведены соответствующие доказательства.

Стерилизация паром

94. При стерилизации паром следует контролировать температуру и давление. Средства управления независимы от средств контроля и записывающих устройств. Если для этой цели используются автоматические системы управления и контроля, они проходят валидацию, для гарантии их соответствия требованиям к критическому процессу. Нарушения в ходе процесса регистрируются системой и находятся 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 следует часто проводить проверки камеры на герметичность.

95. Стерилизуемые предметы, не находящиеся в герметичных упаковках, заворачиваются 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 предусматриваются циркуляция воздуха внутри камеры и поддержание избыточного давления для предотвращения попадания внутрь нее нестерильного воздуха. Любой поступающий внутрь воздух проходит через фильтры высокой эффективности (HEPA-фильтр). Если стерилизация предусматривает устранение пирогенов, то как часть валидации проводятся 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. Облучение ультрафиолетовым излучением не является приемлемым методом стерилизации.

99. Во время процесса 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 снимают в течение короткого отрезка времени после облучения.

100. В качестве средства дополнительного контроля используются биологические индикаторы.

101. Процедуры валидации гарантируют, что учтено влияние разной плотности укладки

стерилизуемой продукции.

102. Процедуры обращения с материалами предотвращают перепутывание между облученными и необлученными материалами. На каждую упаковку наносятся чувствительные к излучению цветовые индикаторы для того, чтобы различать упаковки, прошедшие и не прошедшие облучение.

103. Суммарная поглощенная доза излучения набирается в течение времени, отведенного на процесс стерилизации.

Стерилизация оксидом этилена

104. Этот метод используется только тогда, когда невозможно использование другого способа. Во время валидации процесса доказывается, что 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 является по возможности, минимальным.

107. Каждый цикл стерилизации контролируется с помощью соответствующих биологических индикаторов, необходимое количество которых равномерно распределяется 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 к 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 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 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 этих проверок включаются в состав записей, относящихся к серии (досье на серию) продукции. Сразу после использования следует подтверждать целостность

критических газовых и 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 влияния 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 находятся в зоне класса А до их полного укупоривания пробкой.

117. Контейнеры (первичные упаковки) укупориваются 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 выполняется 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 проводится как часть асептического процесса с использованием простерилизованных колпачков или в условиях чистого помещения вне асептической зоны. В последнем случае флаконы защищаются зоной класса А, пока не покинут асептическую зону, и в дальнейшем укупоренные пробками флаконы защищаются 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 колпачка. 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 являются 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 проводят при установленных уровнях освещенности и фоне рабочего поля. Регулярно проверяется зрение операторов, выполняющих визуальный контроль (если операторы используют очки, то проверка зрения проводится в очках). В ходе визуального контроля продукции достаточно часто организовываются перерывы в работе операторов. При использовании других методов контроля процесс контроля валидируется, состояние оборудования периодически проверяется. Результаты визуального контроля оформляются документально.

Контроль качества

125. Испытание готовых продуктов на стерильность рассматривается как завершающий этап в серии контрольных мероприятий, гарантирующих стерильность. Методика испытания на стерильность валидируется для каждого продукта.

126. В случаях, когда получено разрешение на выпуск стерильной продукции по параметрам в соответствии с приложением 17 к настоящему Стандарту, следует уделить особое внимание валидации и контролю всего технологического процесса.

127. Выборка образцов продукции, которые были отобраны для проведения испытания на стерильность, репрезентативна для всей серии, и обязательно включает образцы, отобранные из тех частей серии, для которых предполагается наибольший риск контаминации, например:

1) для продуктов, наполненных в асептических условиях, образцы включают контейнеры (

первичные упаковки), в которые происходила наполнение в начале и в конце производства серии , а также после любого значительного вмешательства;

2) для продуктов, прошедших термическую стерилизацию в окончательной упаковке, уделяется внимание отбору проб из потенциально самых холодных частей загрузки.

Приложение 2
к Стандарту надлежащей
производственной практики

Производство 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 биологических лекарственных препаратов для медицинского применения (далее - «биологические активные фармацевтические субстанции и лекарственные препараты»), является критическим фактором, определяющим соответствующий регуляторный контроль. Активные фармацевтические субстанции и лекарственные препараты определяются как биологические в значительной мере исходя из технологии их производства. Это Приложение служит руководством для всего спектра биологических активных фармацевтических субстанций и биологических лекарственных препаратов.

Данное Приложение разделено на две основные части:

1) часть А содержит дополнительные правила производства биологических активных фармацевтических субстанций и лекарственных препаратов, начиная от контроля посевных культур и банков клеток и заканчивая заключительными операциями и проведением испытаний;

2) часть В содержит дополнительное руководство для отдельных типов биологических активных фармацевтических субстанций и лекарственных препаратов.

Это Приложение, наряду с некоторыми другими приложениями к настоящему Стандарту, содержит указания, дополняющие Часть I и Часть II настоящего Стандарта Область применения данного Приложения содержит два аспекта:

1) стадия производства: до того момента, пока биологические активные фармацевтические субстанции не станут стерильными, основным документом для них является Часть II настоящего Стандарта. Правила для последующих стадий производства биологических лекарственных препаратов содержатся в Части I настоящего Стандарта;

2) вид продукции: настоящее Приложение является руководящим документом для всего спектра биологических лекарственных препаратов.

Уровень требований усиливается по мере перехода от ранних к поздним стадиям производства биологических активных фармацевтических субстанций, однако принципы настоящего Стандарта всегда соблюдаются. Включение некоторых ранних стадий производства в область применения данного Приложения не подразумевает, что эти стадии подлежат регулярным проверкам уполномоченными органами.

Антибиотики не являются биологическими лекарственными препаратами, однако требования этого Приложения используются на биологических стадиях их производства. Руководство для лекарственных препаратов, полученных из фракционированной донорской крови или плазмы, описано в Приложении 14 к настоящему Стандарту, а для нетрансгенных растительных лекарственных препаратов – в Приложении 7.

В определенных случаях в отношении исходного сырья применяется другое законодательство:

1) для тканей и клеток, используемых для промышленного производства продукции – соответствующее законодательство. Такие ткани и клетки становятся биологическими активными фармацевтическими субстанциями для некоторых видов биологических лекарственных препаратов, для которых применяются требования настоящего Стандарта и другие требования к лекарственным средствам;

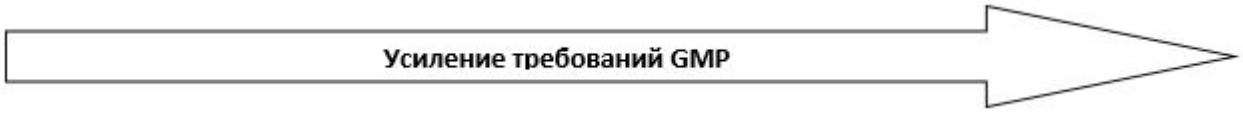
2) в отношении высокотехнологичных лекарственных средств, в которых кровь или компоненты крови используются в качестве исходного сырья - соответствующее законодательство, которое устанавливает требования к отбору доноров, к качеству и безопасности при заборе, тестировании, обработке, хранению и транспортированию человеческой крови и ее компонентов;

3) производство и контроль генетически модифицированных организмов соответствуют требованиям законодательства. Обеспечивается и соблюдается соответствующая изоляция и другие меры защиты на объектах, где осуществляется какая-либо работа с генетически модифицированными микроорганизмами. Для установления и соблюдения соответствующего уровня биологической безопасности получают соответствующее разрешение уполномоченных органов, если таковое предусмотрено законодательством, при этом соблюдаются требования настоящего Стандарта.

Таблица 1. Иллюстративное руководство по производственной деятельности в рамках области применения Приложения 2.

Тип и источник материалов	Пример продукции	Применение настоящего Стандарта к стадиям производства (выделено серым фоном и жирным шрифтом)			
1. Животного или растительного происхождения: нетрансгенные	Гепарин, инсулин, ферменты, белки, экстракты аллергенов, высокотехнологичные лекарственные средства, иммунные сыворотки	Сбор растений, органов, тканей или жидкостей[1]	Измельчение, смешивание и (или) первичная обработка	Изоляция и очистка	Приготовление, наполнение
2. Вирусы или бактерии/ ферментация/ культуры клеток	Вирусные или бактериальные вакцины, ферменты, белки	Создание и поддержание главного[2] и рабочего банков клеток, главного и рабочего вирусных посевных материалов	Культура клеток и (или) ферментация	Инактивация при необходимости, изоляция и очистка	Приготовление, наполнение
3. Биотехнология /ферментация/ культуры клеток	Рекомбинантные продукты, моноклональные антитела, аллергены, вакцины, лекарственные препараты генной терапии (вирусные и невирусные векторы, плазмиды)	Создание и поддержание главного и рабочего банков клеток, главной и рабочей посевных культур	Культура клеток и (или) ферментация	Изоляция, очистка, модификация	Приготовление, наполнение
4. Животного происхождения: трансгенные	Рекомбинантные белки, высокотехнологичные лекарственные средства	Главный и рабочий трансгенный банк	Измельчение, смешивание и (или) первичная обработка	Изоляция, очистка и модификация	Приготовление, наполнение

5. Растительного происхождения: трансгенные	Рекомбинантные белки, вакцины, аллергены	Главный и рабочий трансгенный банк	Выращивание, сбор растений[3]	Первичная, экстракция, изоляция, очистка, модификация	Приготовление, наполнение
6. Человеческого происхождения	Ферменты, полученные из мочи, гормоны	Сбор жидкостей[4]	Смешивание и (или) первичная обработка	Изоляция и очистка	Приготовление, наполнение
7. Человеческого и (или) животного происхождения	Лекарственные препараты генной терапии: генетически модифицированные клетки	Донация, поставка и испытания исходных тканей/ клеток[6]	Производство векторов[5], очистка клеток и обработка Очистка и обработка производственных векторов[5] и клеток	Генетическая модификация клеток вне организма, создание главного и рабочего банков клеток или клеточного запаса	Приготовление, наполнение
	Лекарственные препараты терапии соматическими клетками	Донация, поставка и испытания исходных тканей/ клеток[6]	Создание главного и рабочего банков клеток или клеточного запаса	Изоляция клеток, очистка культур, соединение с неклеточными компонентами	Приготовление, соединение, наполнение
	Лекарственные препараты тканевой инженерии	Донация, поставка и испытания исходных тканей/ клеток[6]	Первичная обработка, изоляция и очистка, создание главного и рабочего банков клеток, запаса первичных клеток	Изоляция клеток, очистка культур, соединение с неклеточными компонентами	Приготовление, соединение, наполнение



Пояснение терминов: см. словарь к Приложению 2.

[1]См. раздел B1 для границ, в которых применяются принципы настоящего Стандарта

[2]См. раздел «Система посевной культуры и банка клеток» для рамок, в которых применяются принципы настоящего Стандарта

[3]Для выращивания, уборки и первичной обработки, которые осуществляются в полевых условиях, может применяться Руководство по правилам надлежащего выращивания и сбора исходного сырья растительного происхождения

[4]Применяются принципы настоящего Стандарта в соответствии с пояснительным текстом в разделе «Область применения».

[5]Когда это вирусные векторы, основной контроль является таким же, как и при производстве вирусов как указано в строке 2 таблицы

[6]Человеческие ткани и клетки в соответствии с требованиями 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 демонстрируют 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.д. 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 уровень бионагрузки веществ и материалов или же их стерильность. Производство также соответствует другим требованиям, изложенным в регистрационном досье либо в протоколе клинического исследования.

Для биологических материалов, которые не могут быть простерилизованы, производство проводится в асептических условиях для минимизации риска внесения контаминантов. Для регламентации определенных производственных методов, например для удаления или инактивации вирусов, следует руководствоваться соответствующими процедурами. Применение соответствующего контроля и мониторинга за состоянием производственной среды, и, где это является возможным, 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 донорские ткани или клетки, как например, определенные высокотехнологичные лекарственные средства, 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 донорских тканей и клеток. 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 (соблюдая конфиденциальность донора) через стадии, осуществляемые в организации по забору/проверке тканей, и до организации, где используется лекарственный препарат в соответствии с

требованиями нормативных правовых актов.

Биологические активные фармацевтические субстанции и лекарственные препараты соответствуют 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), проходит 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 проходят 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. 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, принимаются 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 включаются методы для определения присутствия специфических микроорганизмов (например, организма-хозяина, дрожжевых, плесневых грибов, анаэробных микроорганизмов и т.д.), если на это указывает процесс управления рисками для качества.

6. Производственные и складские помещения проектируются с учетом требований к классам чистоты, а процессы планируются 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 подвергается непосредственному воздействию производственной среды. При выборе последовательных классов чистоты в производственных помещениях и соответствующих методов контроля принципы управления рисками для качества учитывают принципы, изложенные в соответствующих пунктах Приложения 1 к настоящему Стандарту.

7. Работа с живыми клетками, устойчивыми к среде производственных помещений, осуществляется в специально предназначенных производственных помещениях. Если в производстве применяются патогенные микроорганизмы, то также используются только специально

предназначенные для этого производственные помещения.

8. Использование одного помещения для производства нескольких лекарственных препаратов разрешается, если перечисленные ниже или эквивалентные факторы и мероприятия являются частью эффективной стратегии контроля, направленной на предотвращение перекрестной контаминации:

1) знание основных характеристик всех клеток, организмов и любых посторонних агентов, работа с которыми осуществляется в одних и тех же помещениях;

2) при производстве продукции из многочисленных маленьких серий, получаемых из различного исходного сырья, на стадии разработки стратегии контроля учитываются такие факторы, как состояние здоровья доноров с целью снижения риска полной потери продукции;

3) 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;

4) наличие мероприятий контроля по удалению микроорганизмов и спор перед последующим производством другой продукции. Процедуры очистки и деконтаминации от микроорганизмов и спор валидируются, в том числе и для систем отопления, вентиляции и кондиционирования воздуха;

5) если микроорганизмы являются устойчивыми к условиям производственной среды и в распоряжении имеются соответствующие методы, контроль производственной среды, специфический для получаемого микроорганизма, проводят в смежных зонах во время производства и после завершения очистки и деконтаминации. Также принимаются во внимание риски, связанные с использованием определенного контрольно-измерительного оборудования в зонах, где проводятся работы с живыми и (или) спорообразующими микроорганизмами;

6) продукция, оборудование, вспомогательное оборудование 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;

7) производство на основе принципа проведения однотипных циклов производства (кампаний).

9. Необходимость наличия специализированных помещений для финишной обработки будет зависеть от перечисленных выше 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 требуются другие меры контроля определенной последовательности добавления веществ, скорости перемешивания, контроля 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 противоречат мероприятиям и процедурам, необходимым для обеспечения качества продукта.

11. Системы воздухоподготовки проектируются, конструируются 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 принимается на основании принципов управления рисками для качества.

12. Работу со стерильной продукцией ведут в зонах с избыточным давлением, но в особых зонах в точках локализации патогенных микроорганизмов создают отрицательный перепад давления для предотвращения распространения контаминантов за пределы этих зон. Если для работы в асептических условиях с материалами, составляющими особый риск (например, с патогенными микроорганизмами) используются зоны с пониженным давлением или безопасные боксы, их окружают 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 подтверждается 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 определяется 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 риска контаминации окружающей среды в соответствии с 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. Выделяют две большие группы источников:

1) 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);

2) ткани и клетки животного происхождения, извлеченные из умерщвленных животных (овцы и свиньи), используемые для производства высокотехнологичных лекарственных средств 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), при контроле качества продукции и при проведении испытаний на безопасность. На предприятии существует 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 материала или исходного сырья. 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, что 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. Особенную значимость данные проверки имеют для животных, свободных от специфических патогенов , в соответствии с требованиями нормативных актов. Определяются требования к содержанию и мониторингу здоровья других животных (например, живущих в стаях или стадах).

22. Для лекарственных препаратов, произведенных с использованием трансгенных животных, обеспечивается отслеживаемость исходных животных, использованных для создания из них 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, отделяются от зон производства и контроля качества.

24. Для различных видов животных определеяются основные показатели, которые затем контролируют и регистрируют. 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 поставок, 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. 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 человеческие клетки или ткани доноров, обеспечивается полная 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, как 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 обеспечивается прослеживаемость человеческих клеток, в том числе гемопоэтических стволовых клеток. Мероприятия, обеспечивающие прослеживаемость и хранение документации в течение необходимого периода времени, 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 являются монокультурами, особое внимание уделяется стратегии контроля качества для гарантии предупреждения и минимизации бионагрузки и связанного с ней загрязнения метаболитами и эндотоксинами. Для высокотехнологичных лекарственных средств на основе клеток, которые производятся малыми сериями, риск перекрестной контаминации между клеточными лекарственными препаратами от разных доноров с различным состоянием здоровья контролируется согласно установленным требованиям и процедурам.

Исходные сырье и материалы

31. Следует четко определять источник, происхождение и пригодность биологических исходных сырья и материалов для последующего их использования (например, криопротекторы, питающие клетки, реагенты, питательные среды, буферы, сыворотки, ферменты, цитокины, факторы роста). Если проведение необходимых испытаний занимает много времени, допускается начинать обработку исходного сырья до получения результатов этих испытаний, но для использования этих исходных материалов учитывается 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 проводится идентификация всех исходных материалов. Дополнительные руководящие указания для биологических лекарственных препаратов приводятся в части I и Приложении 8 к настоящему Стандарту, а для биологических активных фармацевтических субстанций - в части II к настоящему Стандарту.

32. При оценке рисков контаминации исходных сырья и материалов во время их прохождения по цепи поставок особое внимание следует уделять риску, связанному с губчатой энцефалопатией животных. Также уделяется внимание материалам, непосредственно контактирующим с технологическим оборудованием или продукцией (как, например, питательные среды, используемые для моделирования асептического процесса, и смазочные материалы, 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 основывается на принципах и руководящих указаниях, содержащихся в соответствующих пунктах Приложения 1 к настоящему Стандарту. 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, тогда стратегия контроля предусматривает способы, которыми будет поддерживаться установленный уровень бионагрузки.

34. При необходимости стерилизации исходного сырья и материалов, она, по возможности, проводится 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 и клеток. Следует по возможности избегать таких мероприятий, но в случае необходимости, их использование обосновывается и их применение в технологическом процессе прекращается на стадии, указанной в регистрационном досье или протоколе клинических исследований.

36. Для человеческих тканей и клеток, используемых в качестве исходных материалов для биологических лекарственных средств, необходимо учитывать следующие требования:

1) их приобретение, донация и проведение испытаний регулируется законодательством. Организации, поставляющие исходное сырье, получают разрешение уполномоченных органов в соответствии с законодательством. Наличие необходимых разрешений проверяется в рамках системы управления поставками;

2) в случаях импортирования таких человеческих клеток и тканей из других стран, соблюдаются соответствующие стандарты контроля качества и безопасности, эквивалентные нормативным правовым актам Республики Казахстан. Законодательством устанавливаются требования прослеживаемости и сообщения о серьезных нежелательных реакциях и серьезных нежелательных явлениях;

3) в некоторых случаях работа с клетками и тканями, используемыми в качестве исходных материалов для биологических лекарственных препаратов, будет производиться в организациях 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, назначается ответственное лицо за эти этапы работы;

4) ответственное лицо в организации по забору/проверке тканей выдает разрешение на использование тканей и клеток перед их поставкой производителю лекарственного препарата, после чего применяются стандартные процедуры контроля исходных материалов. Результаты испытаний всех тканей/клеток, поставляемых организацией по забору/проверке тканей, предоставляются производителю лекарственного препарата. Данная информация используется для соответствующего разделения материалов и определения способов хранения. В случае необходимости, возможна доставка тканей и клеток производителю лекарственного препарата до получения результатов испытаний от организации по забору/проверке тканей. Это возможно при наличии соответствующих мер контроля для предотвращения перекрестной контаминации тканями и клетками, на что было получено разрешение ответственного лица в организации по забору/проверке тканей;

5) транспортирование человеческих тканей и клеток к производственной площадке осуществляется в соответствии с письменным соглашением между ответственными сторонами. Производственные площадки имеют документальное подтверждение соблюдения соответствующих специфических условий хранения и транспортирования;

6) соблюдаются требования прослеживаемости, начиная с организации по забору/проверке тканей до доставки получателю и включая материалы, находившиеся в контакте с клетками или тканями;

7) существует соглашение между ответственными сторонами (например, производителями, организациями 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:

1) 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;

2) 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;

3) 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;

4) 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 человеческие и животные клетки 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, используют систему главной и рабочей вирусных посевных культур и (или) банков клеток. Такая система применима не ко всем типам высокотехнологичных лекарственных средств.

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. Обеспечивается доступность документации, позволяющей проследить стадии, предшествующие генерации главной посевной культуры или главного банка клеток, где применяются 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 соблюдаются процедуры по карантину и разрешению к использованию. Проводятся соответствующие квалификация и испытания в отношении контаминантов. Их дальнейшая пригодность впоследствии подтверждается стабильностью характеристик и качеством последующих серий продукции. Доказательство стабильности и воспроизводимости посевных культур или банков клеток оформляют документально. Содержание записей позволяет проводить оценку тенденций (трендов).

43. Посевные культуры и банки клеток создают, хранят и используют таким образом, чтобы риск их контаминации или изменения был минимальным. В случае хранения различных посевных культур и банков клеток в одних и тех же зонах или с использованием одного и того же оборудования принимаются 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 закрываются и четко маркируются, их следует содержать при соответствующей температуре. Необходимо вести документальный учет хранящихся емкостей. Температуру хранения следует непрерывно регистрировать, а в установках с жидким азотом контролировать 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 выше требований.

47. Условия хранения и обработки запасов определяются 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 рассматриваются 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, определяются, валидируются, документируются и поддерживаются 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/изолированную зону, поступать в них через проходной автоклав или сухожаровой шкаф. Нетермостойкие сырье и материалы вносятся 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. Подтверждаются ростовые свойства питательных сред с целью доказательства их

пригодности для предполагаемого использования. Питательные среды по возможности стерилизуются на месте. При плановой подаче газов, питательных сред, кислот или щелочей, пеногасителей и т.д. 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. Если это необходимо, 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 предусматриваются специальные мероприятия по деконтаминации. При использовании различных штаммов бактерий одного вида или очень похожих вирусов эта процедура может быть валидирована в отношении только одного из них, если у них нет существенных различий в устойчивости к соответствующему агенту (агентам) для деконтаминации.

56. Если материалы, использующиеся для производства и контроля, включая бумажные документы , явно являются контаминированными, например пролитыми жидкостями, аэрозолями или потенциально опасными микроорганизмами, то они соответственно дезинфицируются, или информация передавается другими 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 учитываются все контактирующие с продуктом поверхности, пребывавшие в контакте с культурой.

59. При применении хроматографических методов используют разные виды оборудования. Принципы управления рисками для качества соблюдаютя 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. Дальнейшие инструкции относительно использования облученных оборудования и материалов указаны в Приложении 12 к настоящему Стандарту.

61. На предприятии существует система, гарантирующая целостность и герметичность контейнеров после их наполнения, и предусматриваются 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, проводиься таким образом, чтобы избежать контаминации других лекарственных препаратов или проникновения живых агентов в производственную или окружающую среду. Для принятия решения относительно управления данными рисками принимаются во внимание жизнеспособность таких организмов и их биологическая классификация (группа патогенности).

63. Следует уделять должное внимание подготовке, печати, хранению и нанесению этикеток на упаковку, в том числе нанесению на первичную и вторичную упаковку специфической информации

для пациент-специфических препаратов (продуктов) или об использовании методов генетической инженерии. В случае, если высокотехнологичные лекарственные средства предназначены для аутологичного применения, на этикетке указываются уникальный идентификатор пациента и надпись «только для аутологичного применения» (а если внешняя упаковка отсутствует, то тогда данная информация указывается на первичной упаковке).

64. В случае использования сверхнизких температур хранения устойчивость маркировки к используемым температурам подтверждается.

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 на протяжении длительного времени (дни, недели или дольше), рассматривается 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), которые могут быть доступными в ограниченных количествах и если это допускается регистрационным досье, проведение испытаний и порядок хранения контрольных образцов могут быть изменены, что оформляется документально.

69. Для клеточных высокотехнологичных лекарственных средств тесты на стерильность проводятся 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 (если применимо).

70. Соответствующая стратегия контроля осуществляется для производства биологических лекарственных препаратов с коротким сроком годности, определяемым в настоящем Приложении как срок 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 принимает во внимание контроль и характерные свойства исходных сырья и материалов. Необходимо наличие четкого и полного описания всей процедуры выпуска, включающего обязанности отдельных работников, вовлеченных в оценку производственных и аналитических данных. Проводится непрерывная оценка эффективности системы обеспечения качества, включая ведение записей, позволяющих оценивать тенденции (тренды). Предусматриваются 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 двух и более стадий:

1) оценка ответственным (-ыми) лицом (-ами) записей, касающихся процесса производства серии, и результатов мониторинга производственной среды (если применимо), которые охватывают условия производства, все отклонения от стандартных процедур и существующие аналитические результаты для первичного разрешения серии продукта к выпуску Уполномоченным лицом;

2) оценка Уполномоченным лицом результатов окончательных аналитических испытаний и другой доступной информации для заключительного подтверждения соответствия серии установленным требованиям.

В случае получения результатов испытаний, выходящих за границы спецификаций предусматривается процедура, описывающая необходимые мероприятия, включая взаимодействие с

медицинскими работниками. Такие случаи расследуются в полном объеме, соответствующие корректирующие и предупреждающие действия, направленные на предотвращение возможности повторения таких случаев, регистрируются документально.

ЧАСТЬ В. СПЕЦИАЛЬНОЕ РУКОВОДСТВО ПО ОТДЕЛЬНЫМ ТИПАМ ПРОДУКЦИИ

В1. Лекарственные препараты животного происхождения

Это руководство применяется к материалам животного происхождения, в том числе к материалам, полученным из таких организаций, как скотобойни. Поскольку цепи поставок 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 поставок с четким указанием роли каждого участника цепи поставок, включая достаточно подробное описание схемы поставок.

1. Обеспечивается наличие программ мониторинга опасных для человека болезней животных (ветеринарное освидетельствование). При оценке факторов риска принимаются во внимание сообщения заслуживающих доверие источников относительно распространенности заболевания на территории государства. Одной из организаций, осуществляющей мониторинг заболеваемости животных в мире, является Международное эпизоотическое бюро. Сообщения сопровождаются информацией о проверке состояния здоровья животных и программе(ах) контроля на государственном и местном уровнях. Последнее включает в себя мероприятия контроля источников (например, фермы или загоны для скота), из которых получены животные, и контроль во время транспортирования животных на скотобойню.

2. Скотобойни соответствуют требованиям законодательства при использовании их в качестве поставщиков тканей животных. Принимаются во внимание отчеты уполномоченных органов, подтверждающие соблюдение требований безопасности и качества кормов.

3. Мероприятия по контролю исходных сырья и материалов в таких организациях, как скотобойни, включают определенные элементы системы управления качеством для обеспечения удовлетворительного уровня профессиональной подготовки персонала, прослеживаемости материалов, контроля и стабильности. Меры, не предусмотренные законодательством, используются при условии, что они обеспечивают соответствующий уровень контроля.

4. Предусматриваются мероприятия по контролю исходных материалов или сырья, 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. Данные мероприятия проводятся в отношении перемещения материалов от мест первичного сбора, проведения частичной и полной очистки до мест хранения, накопления, размещения и нахождения у посредников. Ведется детальная регистрация проведенных мероприятий в рамках системы, обеспечивающей прослеживаемость продукции, включая регистрацию любых нарушений, связанных с ними расследований и принятых мер.

5. Проводятся постоянные аудиты поставщиков исходного сырья и материалов, подтверждающие соблюдение требований контроля материалов на разных стадиях производства. В наличии имеется полная документация о расследованиях происшествий, проведенных с тщательностью, соответствующей значимости происшествий. Существуют системы, обеспечивающие проведение эффективных корректирующих и предупреждающих действий.

6. Клетки, ткани и органы, используемые для производства ксеногенных клеточных лекарственных препаратов, получают исключительно от животных, которые содержатся в неволе изолированно от других животных и выращены специально для этих целей. Ни в коем случае не допускается использование клеток, тканей и органов диких животных или животных со скотобоен. Также не допускается использование 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 нормативными правовыми актами.

B2. Лекарственные препараты аллергенов

Материалы, произведенные путем извлечения из естественных источников или с использованием технологии рекомбинантной ДНК:

1. Для гарантии соответствия поставки исходных материалов существует их описание, включающее необходимые детали, например, общепринятое и научное название, происхождение, природа, пределы содержания контаминантов, метод забора таких материалов. Животные материалы получают 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 предварительную обработку, экстракцию, фильтрацию, диализ, концентрирование или лиофилизацию, детально описываются и валидируются .

3. Процессы модификации, используемые для производства модифицированных экстрактов аллергенов (например, аллергоидов, конъюгатов), описываются в соответствующей документации . Промежуточные продукты в технологическом процессе идентифицируются и контролируются.

4. Смеси экстрактов аллергенов приготовливаются из отдельных экстрактов исходных материалов, полученных из одного источника. Каждый отдельный экстракт определяется как отдельная активная фармацевтическая субстанция.

B3. Лекарственные препараты иммунных сывороток животных

1. Особое внимание уделяется контролю антигенов биологического происхождения для гарантии их качества, постоянства и отсутствия побочных агентов. Подготовка материалов, используемых для иммунизации животных (например, использование или введение антигенов, гаптен-носителей, адъювантов, стабилизирующих агентов), и хранение таких материалов непосредственно перед иммунизацией производится в соответствии с документально оформленными процедурами.

2. Процедуры иммунизации, исследования крови и забора крови проводятся в соответствии с регистрационным досье.

3. Условия производства лекарственных препаратов из суб-фрагментов 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) обеспечиваются необходимые меры изоляции. на проведение упомянутых мероприятий от соответствующего(их) уполномоченного(ых) органа(ов) получают документальное подтверждение разрешения. Данная документация имеется в наличии 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 проводятся в рамках определенных валидированных пределов.

В6. Лекарственные препараты моноклональных антител

1. Для обеспечения безопасности и качества лекарственного препарата проводятся соответствующие мероприятия контроля в отношении исходных клеток (в том числе, питающих клеток, в случае их использования) и исходных материалов, используемых для создания гибридомы или линии клеток. Данные мероприятия проводятся в утвержденных пределах. Особое внимание уделяется 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. Проводится проверка того, что критерии на промежуточных и конечной стадии производственного процесса контролируются и находятся в утвержденных пределах.

3. Производственные условия для приготовления суб-фрагментов антител (например, Fab, $F(ab')_2$, scFv) и любых других модификаций (например, введения радиоактивных меток, конъюгации, химического связывания) соответствуют валидированным параметрам.

В7. 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 используются различные виды животных, в том числе проводится забор и очистка биологических жидкостей, например, молока . Животные имеют четкую и уникальную маркировку, предусматриваются 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. Разрабатываются соответствующие меры защиты окружающей среды, программа наблюдения за здоровьем животных с соответствующим внесением записей в документацию. Расследуются любые инциденты и определяется их влияние на возможность дальнейшего использования животного и ранее полученных серий продукции. Исключется возможность контаминации производимого лекарственного препарата с любыми лекарственными препаратами, применявшимися для лечения животных.

3. Ведется 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, соответствуют нормам регистрационного досье и протокола клинических исследований. График забора материала и условия, при которых животные исключаются из процесса производства лекарственного препарата, соответствуют утвержденным процедурам и критериям приемлемости.

В8. 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 или следующие за мероприятиями,

указанными в Части А. Проводится контроль стабильности гена на протяжении определенного количества генераций.

2. Для обеспечения постоянства сбора урожая от разных культур растений растения имеют четкую и уникальную маркировку и указываются их основные характеристики. В частности, состояние здоровья растений, входящих в культуру, контролируется с определенной периодичностью на протяжении периода выращивания.

3. Устанавливаются меры предосторожности для защиты культур. По возможности минимизируется их контаминация микробиологическими агентами и перекрестная контаминация растениями другого вида. Принимаются меры для предотвращения контаминации лекарственного препарата такими материалами, как пестициды и удобрения. Разрабатывается программа мониторинга с соответствующим внесением записей в документацию, расследуются любые инциденты и определяется их влияние на возможность дальнейшего использования культуры в производственном процессе.

4. Условия, при которых растения исключаются из производственного процесса, четко определяются. Устанавливаются пределы приемлемости для материалов, например, основных белков, которые могут помешать процедуре очистки продукции. Подтверждается, что результаты находятся в пределах утвержденных норм.

5. Документально оформляются условия окружающей среды: температура, дождь, которые влияют на качественные характеристики лекарственного препарата, а также на производственный выход рекомбинантного белка, начиная от времени посева, на протяжении культивирования и до момента сбора и промежуточного хранения собранных материалов.

В9. Лекарственные препараты генной терапии

Существует несколько типов лекарственных препаратов генной терапии: лекарственные препараты генной терапии, содержащие последовательность(ти) рекомбинантных нуклеиновых кислот или генетически модифицированный(ые) микроорганизм(мы) или вирус(ы), лекарственные препараты генной терапии, содержащие генетически модифицированные клетки, которые охватываются данным разделом. Для лекарственных препаратов генной терапии на основе клеток применяются некоторые положения, изложенные в разделе В10 Части В настоящего Приложения.

1. Вследствие того, что клетки, используемые для производства лекарственных препаратов генной терапии, получены от людей (аутологичные или аллогенные) или от животных (ксеногенные), существует повышенный риск их контаминации побочными агентами. Для изоляции аутологичных материалов, полученных от инфицированных доноров, предусматриваются особые мероприятия. Для таких исходных материалов, а также для криопротекторов, питательных сред, клеток и векторов надежность контрольных и испытательных мероприятий основывается на принципах управления рисками для качества и соответствует регистрационному досье. Созданные клеточные линии для производства вирусных векторов и проведения контрольных и испытательных мероприятий основываются на принципах управления рисками для качества. В случае 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 не вирусный) и тип клеток, что учитывается при разработке общей стратегии минимизации риска. На основе данной стратегии разрабатывается технологический процесс, проектируются производственные и складские помещения и оборудование, разрабатываются процедуры уборки и деконтаминации, а также упаковки, маркировки и реализации.

3. Производство и испытание лекарственных препаратов генной терапии требует 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 принимаются меры контроля соответственно установленному классу биологической опасности.

4. Передвижение персонала, включая персонал, занятый контролем качества, и обслуживающий персонал, и потоки материалов, включая хранящиеся и испытываемые (например, исходные материалы, образцы для внутрипроизводственного контроля, образцы готового лекарственного препарата и пробы производственной среды) организовываются 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 не модифицированные организмы.

5. При проектировании помещений и оборудования учитываются все возможные специальные процедуры, требующиеся для деконтаминации или очистки от организмов, которые используются при производстве лекарственного препарата. Где возможно, программа мониторинга состояния производственной среды дополняется 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 может привести к возникновению рекомбинантных векторов, способных к репликации.

7. Предусматривается план аварийных мероприятий на случай непредвиденного выброса живых микроорганизмов. План включает описание методов и процедур по изоляции микроорганизмов, защите операторов, уборке, по проведению деконтаминации и безопасному возобновлению эксплуатации. Оценивается влияние выброса на лекарственные препараты, находящиеся в непосредственной близости, и на любые другие лекарственные препараты, находящиеся в зонах, подверженных такому выбросу.

8. Предусматриваются меры для отделения помещений для производства вирусных векторов от других зон. Эффективность мер, используемых для разделения, доказывается. Везде, где это применимо, используются закрытые системы. Предотвращается 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. Показывается 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 имеется детальное описание производства векторов и генетически модифицированных клеток.

11. Перевозка лекарственных препаратов, содержащих или состоящих из генетически модифицированных организмов, соответствует требованиям законодательства.

12. К переносу генов в клетки-реципиенты, который проводится вне организма, предъявляются следующие требования:

1) такой процесс происходит в помещениях, предназначенных для данных действий и имеющих соответствующий уровень изоляции;

2) принимаются меры, включая требования, указанные в пункте 10 Части А настоящего Приложения, для уменьшения возможности перекрестной контаминации и перепутывания клеток, полученных от разных пациентов. Предусматривается использование валидированных процедур очистки. Одновременное использование разных вирусных векторов контролируется в соответствии с принципами управления рисками для качества. Не разрешается использование некоторых вирусных векторов для производства генетически модифицированных клеток до доказательства отсутствия в них постороннего вектора, способного к репликации;

3) требования прослеживаемости соблюдаются. Необходимо четкое определение серии продукции, начиная от клеточного сырья и заканчивая контейнером с готовым лекарственным препаратом;

4) физико-химические свойства лекарственных препаратов, при производстве которых используются небиологические средства доставки гена, исследуются и документально подтверждаются.

В10. 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 применяться некоторые аспекты раздела В9 настоящего Приложения.

1. Для производства данных лекарственных препаратов по возможности используются

разрешенные источники (например, разрешенные лекарственные средства или медицинские изделия с маркировкой CE, означающей соответствие Европейским стандартам) дополнительных материалов (в частности, клеточных продуктов, биомолекул, биоматериалов, поддерживающих систем, матриц).

2. В случаях, когда изделия, включая те, которые производят на заказ, являются составной частью готовой продукции, соблюдаются следующие требования:

1) в наличии имеется письменное соглашение между производителем лекарственного препарата и производителем медицинского изделия, в котором содержится достаточная информация о медицинском изделии, чтобы избежать изменения его свойств во время производства высокотехнологичного лекарственного средства. Соглашение содержит требование о контроле изменений, предложенных для медицинского изделия;

2) соглашение предусматривает обмен информацией об отклонениях, имевших место при производстве медицинского изделия.

3. Вследствие того, что соматические клетки получены или от людей (аутологичные или аллогенные) или от животных (ксеногенные), существует повышенный риск их контаминации побочными агентами. Для изоляции аутологичных материалов, полученных от инфицированных доноров предусмариваются особые мероприятия. Обеспечиваетсяе надежность контрольных и испытательных мероприятий для таких исходных материалов.

4. Если невозможно провести стерилизацию готового лекарственного препарата при помощи стандартных методов, например фильтрацией, стадии технологического процесса проведятся в асептических условиях.

5. Должное внимание следует уделять специфическим требованиям для всех стадий криоконсервации, например, скорости изменения температур во время замораживания и размораживания. Тип камеры хранения, способы размещения материалов и процессы извлечения сводит 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 хранения этих лекарственных препаратов используется документально оформленные процедуры.

6. Проводятся испытания стерильности на предмет отсутствия бактериальной или грибковой контаминации в культурах клеток или банках клеток, не содержащих антибиотики. Учитывается необходимость определения специфических микроорганизмов, требующих специальных условий культивирования.

7. В случае необходимости проводится программа мониторинга стабильности, включающая наличие контрольных и архивных образцов в количестве, достаточном для проведения дальнейших испытаний.

Словарь терминов

В словарь включены только термины, используемые в данном приложении и требующие расширенного объяснения. В данном словаре приводятся также ссылки на определения, существующие в законодательстве или других источниках. В дополнение к данному словарю используется общий словарь терминов и определений настоящего Стандарта.

Адъювант - химическое или биологическое вещество, усиливающее иммунную реакцию на антиген.

Активная фармацевтическая субстанция - вещество, которое имеет любое указанное ниже происхождение:

человеческое;

животное;

растительное;

химическое.

Аллергены - вещества антигенной или гаптеновой природы, способные сенсибилизировать организм и вызывать аллергию.

Аллергоиды - химически измененные аллергены с пониженной реактивностью иммуноглобулина E (IgE).

Антигены - вещества, способные вызвать специфические иммунные реакции.

Антитело - белки, произведенные В-лимфоцитами, которые специфически связываются с определенными антигенами. На основе ключевых различий в методах их производства выделяют два главных типа антител:

Моноклональные антитела - гомогенная популяция антител, способных присоединяться к единственному эпитопу (антигенной детерминанте), полученная из единственного клона лимфоцитов или с помощью технологии рекомбинантной ДНК.

Поликлональные антитела - антитела, полученные от нескольких клонов лимфоцитов и выработанные человеческим или животным организмом в ответ на введение антигена.

Банк клеток - совокупность соответствующих контейнеров, хранящихся в определенных условиях, содержимое которых имеет однородный состав. Каждый контейнер содержит аликвоту одного пула клеток.

Биологическая активная фармацевтическая субстанция - активная фармацевтическая субстанция, которая произведена с использованием биологического источника или экстрагирована из биологического источника, которая характеризуется с использованием физических, химических и биологических испытаний и качество которой определяется этими испытаниями в сочетании с контролем процессов ее производства.

Биологический лекарственный препарат - лекарственный препарат, активная фармацевтическая субстанция которого является биологической активной фармацевтической субстанцией.

Бионагрузка - уровень и вид микроорганизмов, то есть неприемлемые или допустимые микроорганизмы, которые содержатся в исходном сырье, питательной среде, биологических активных фармацевтических субстанциях, промежуточных продуктах или готовых лекарственных препаратах.

Вектор - агент трансмиссии, переносящий генетическую информацию от одной клетки или организма к другой, например плазмиды, липосомы, вирусы.

Вирусный вектор - 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 - процесс, при котором процедуры проводятся на тканях или клетках вне живого организма с последующим возвратом тканей или клеток в живой организм.

Внутри живого организма - процедуры, проводимые на живых организмах.

Гаптен - молекула с низкой молекулярной массой, не являющаяся антигеном по своей природе до момента конъюгации с «молекулой-носителем».

Ген - последовательность ДНК, кодирующая один или несколько белков.

Генетически модифицированный организм (далее - ГМО) - любой организм, кроме человека, с измененным генетическим материалом, отличающимся от генетического материала, который получается при естественном спаривании и (или) естественной рекомбинации.

Гибридома - иммортализованная или «бессмертная» линия клеток, производящая желаемые или моноклональные антитела и обычно получаемая путем искусственного слияния В-лимфоцитов с опухолевыми клетками.

Главный банк клеток - аликвота одного пула клеток, которая была получена из конкретного клеточного клона при определенных условиях, распределена во множество контейнеров и хранится при определенных условиях.

Главный трансгенный банк - аналогично определению главного банка клеток, но в отношении трансгенных растений или животных.

Закрытая система - система, в которой активная фармацевтическая субстанция или лекарственный препарат не подвержены непосредственному влиянию производственной среды.

Зона - определенный набор помещений в пределах одного здания, в которых производится один или несколько лекарственных препаратов и которые имеют отдельную систему воздухоподготовки.

Зооноз - инфекционные и инвазионные заболевания животных, которые при определенных условиях могут передаваться человеку.

Использование в условиях изоляции - 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 - 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 - 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, а также биотехнологические клеточные субстраты: рекомбинантные и природные, включая первичные клетки.

Клеточный запас - 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.

Перенос генов - 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 - 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 или эмбриональных фибробластов человека, в которых специальными методами предотвращено деление.

Плазмида - 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 - средство поддержки, средство доставки или матрица, которые обеспечивают структуру или содействуют миграции, связыванию или транспорту клеток и (или) биологически активных молекул.

Помещение для производства нескольких лекарственных препаратов - 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 - 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 - 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 используется одно и то же оборудование.

Процедура ретроспективного анализа - 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(щих) агента(ов) или при выявлении негативных факторов у животных или людей, являющихся источником этих материалов.

Рабочий банк клеток - гомогенный пул микроорганизмов или клеток, полученных из главного банка клеток и однородно распределенных в определенное число контейнеров. Рабочий банк клеток хранится в условиях, обеспечивающих его стабильность и использование в производстве.

Рабочий вирусный посевной материал - см. приведенное выше определение, но относительно вирусов.

Свободные от специфических патогенов - животные материалы, использующиеся для производства или контроля качества биологических лекарственных препаратов, полученные из групп животных, свободных от определенных патогенов.

Соматические клетки - 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 - организм, содержащий в своей обычной генетической структуре чужеродный ген для экспрессии биологических фармацевтических материалов.

Уровень биологической безопасности - 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 или аксеничная культура - культура, содержащая одинаковые микроорганизмы и не контаминированная любыми другими организмами.

Приложение 3
к Стандарту надлежащей
производственной практики

ПРОИЗВОДСТВО РАДИОФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

Принцип

Производство радиофармацевтических лекарственных средств организовывается в соответствии с принципами, приведенными в частях I и II настоящего Стандарта. Данное Приложение устанавливает правила, специфические для производства радиофармацевтических лекарственных средств.

Методы, отличающиеся от приведенных в данном Приложении, но позволяющие выполнять требования по обеспечению качества продукции, используются после валидации обеспечения уровня качества, по крайней мере, эквивалентного требованиям данного 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 уделяется 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 определяется порядок выдачи разрешения на выпуск, включая ответственность персонала и непрерывную оценку эффективности системы обеспечения качества.

3. Областью применения данного Приложения является деятельность промышленных производств, ядерных центров, институтов по производству и контролю качества следующих типов продукции:

радиофармацевтических лекарственных средств;

радиофармацевтических лекарственных средств для позитронно-эмиссионной томографии (далее – ПЭТ);

радиоактивных предшественников для производства радиофармацевтических лекарственных препаратов;

радионуклидных генераторов.

Вид производства	Настоящий Стандарт не распространяется <*>	Следует выполнять требования частей II и I настоящего Стандарта, включая соответствующие приложения			
Радиофармацевтические лекарственные средства Радиофармацевтические лекарственные средства для ПЭТ Радиоактивные предшественники	Продукция реакторов и циклотронов[1]	Химический синтез	Стадии очистки	Обработка, приготовление, дозирование	Асептическое производство или финишная стерилизация
Радионуклидные генераторы	Продукция реакторов и циклотронов[2]	Технологический процесс: сборка колонки, генератора, зарядка генератора и другие стадии			

<*> Мишень и система передачи от циклотрона к установке синтеза могут рассматриваться как первая стадия производства активных фармацевтических субстанций.

1)- Продукция, полученная в результате радиохимического выделения радионуклида из облученной радиоактивной мишени;

2)- 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 указывает, какие требования частей I или II настоящего Стандарта распространяются на различные технологические операции или стадии.

5. Производство радиофармацевтических лекарственных средств выполняется в соответствии с требованиями норм радиационной безопасности.

6. Производство радиофармацевтических лекарственных средств, предназначенных для парентерального введения, выполняется в соответствии с требованиями, предъявляемыми к стерильности таких лекарственных средств, с соблюдением в соответствующих случаях асептических условий производства в соответствии с Приложением I к настоящему Стандарту.

7. Спецификации и методы контроля качества радиофармацевтических лекарственных средств устанавливаются Государственной Фармакопеей Республики Казахстан 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 к настоящему Стандарту.

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 обеспечивается 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 следует в необходимом объеме проводить квалификацию и валидацию. Для определения объема работ по квалификации и валидации применяется подход, основанный на управлении рисками, с особым вниманием к комбинации требований настоящего Стандарта 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 настоящему Стандарту. 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, 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 комнаты для переодевания (санпропускники) и ограничивается только 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 документально.

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, ничего 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 предусматривается защита от

загрязнения окружающей среды радиоактивными частицами и газами. В контролируемых зонах предусматривается защита от контаминации частицами и микроорганизмами.

24. Чтобы не допустить распространения радиоактивных частиц, может оказаться необходимым в зонах, где находится открытый продукт, 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 должен поддерживаться уровень чистоты производственной среды, соответствующий виду выполняемых операций. Соблюдаются требования к чистоте рабочих зон, в которых продукция или первичная упаковка может находиться в контакте с окружающим воздухом, приведенные в Приложении I к настоящему Стандарту.

26. Для определения требований к перепадам давления, направлению потока воздуха и его качества могут использоваться методы оценки рисков.

27. В закрытых автоматизированных системах, представляющих собой 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 зоне класса А.

28. До начала производства сборка стерильного оборудования и компонентов (трубок, стерилизующих фильтров), подсоединение линий подачи жидкостей к укупоренным герметичным стерильным флаконам, выполняюся в асептических условиях.

Документация

29. Все документы, касающиеся производства радиофармацевтических лекарственных средств, разрабатываются, согласовываются, утверждаются и выдаются в соответствии с письменной процедурой.

30. Требования к исходному сырью, упаковочным материалам, материалам для маркировки, критическим промежуточным материалам и готовым радиофармацевтическим лекарственным средствам указываются в спецификациях. Спецификации также утверждаются на критические 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 указывают дату и время выполнения операции, ставится подпись лица, выполнившего работу, и, при необходимости, указывается наименование продукции и номер серии.

33. Записи хранят в течение не менее трех лет, если иное не установлено законодательством Республики Казахстан.

Производство

34. Одновременное производство различных радиофармацевтических лекарственных средств в одной рабочей зоне: горячей камере, ламинарной зоне или шкафу не допускается с целью сведения к минимуму риска перекрестного загрязнения радиоактивными веществами или перепутывания материалов.

35. Особое внимание следует уделять валидации, включая валидацию компьютеризированных систем в соответствии с Приложением 11 к настоящему Стандарту. Новые процессы проходят перспективную валидацию.

36. Критические параметры следует определять до или в процессе проведения валидации. При этом следует определять допустимые предельные значения изменений параметров,

необходимые для стабильного производства.

37. Для продуктов, наполняемых в асептических условиях, следует проводить контроль целостности мембранных фильтров, принимая во внимание необходимость обеспечения радиационной безопасности и сохранения стерильности фильтров.

38. Учитывая радиационную активность готовой продукции, маркировку на первичную упаковку наносят до начала производства. На стерильные пустые закрытые флаконы наносится маркировка с частичной информацией до операции наполнения, при этом стерильность не нарушается и не создаются помехи для визуального контроля наполненных флаконов.

Контроль качества

39. Некоторые радиофармацевтические лекарственные средства выпускаются и используются на основе оценки документации на серию до завершения всех химических и микробиологических испытаний.

Оформление разрешения на выпуск радиофармацевтических лекарственных средств выполняется в два и более этапов до и после завершения аналитического контроля в полном объеме:

1) оценка назначенным лицом записей по производству серии, которые охватывают условия производства и аналитический контроль, проведенные до момента разрешения транспортировки радиофармацевтического лекарственного средства в статусе «карантин» в клиническое подразделение;

2) Уполномоченное лицо выдает разрешение на выпуск после проведения оценки окончательных результатов аналитического контроля, всех отклонений от нормального процесса , которые оформляются документально, обоснованы и утверждены. Если некоторые результаты контроля невозможно получить до использования лекарственного средства, то Уполномоченное лицо оформляет разрешение на выпуск лекарственного средства условно до начала его использования и окончательно оформляет 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 указывается четко.

41. Радиофармацевтические лекарственные средства, содержащие радионуклиды с большим периодом полураспада, контролируются на соответствие всем требованиям до оформления разрешения на выпуск Уполномоченным лицом.

42. Контроль проб проводится не сразу после их отбора, чтобы обеспечить требуемое снижение уровня активности. Все виды контроля, включая контроль на стерильность, проводятся как можно быстрее.

43. Письменная процедура устанавливает порядок оценки продукции и результатов контроля до отправки продукции.

44. Продукция, не соответствующая установленным требованиям, отклоняется. Если предусмотрена переработка материала, то она выполняется по заранее утвержденной процедуре. Готовая продукция соответствует установленным требованиям, что подтверждается до ее выпуска. Не допускается переработка возвращенной продукции, с которой следует обращаться как с радиоактивными отходами.

45. В специальной процедуре определяется 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 следует информировать ответственный персонал медицинской организации. Для содействия этому обеспечена прослеживаемость в отношении радиофармацевтических лекарственных средств.

47. Устанавливается порядок контроля исходного сырья и материалов. При выборе и утверждении поставщика следует убедиться 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 отбирается достаточное количество образцов, которые хранятся не менее шести месяцев после 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 двух лет после выпуска продукции. Этот срок может быть сокращен, 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 в 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 медицинской организации до получения удовлетворительных результатов испытаний и их оценки Уполномоченным лицом.

Термины и определения

Горячая камера - экранированное рабочее место для производства и обращения с радиоактивными материалами. Горячая камера не есть изолятор.

Приготовление - подготовка набора в медицинской организации путем внесения в него радионуклида, элюированного из генератора, или с помощью радиоактивных предшественников. Наборы, генераторы и радиоактивные предшественники регистрируются в установленном порядке.

Радиофармацевтические лекарственные средства - лекарственные средства, которые содержат в готовой для использования форме один радионуклид или несколько радионуклидов или радиоактивных изотопов.

Радиоактивный предшественник – радиоактивное вещество, предназначенное для введения радионуклидной метки в другое вещество перед его применением.

Уполномоченное лицо - это 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 настоящего Стандарта. Обязанности Уполномоченного лица детально описаны в главе 2 части I и Приложении 16 к настоящему Стандарту.

Приложение 6
к Стандарту надлежащей
производственной практики

ПРОИЗВОДСТВО МЕДИЦИНСКИХ ГАЗОВ

Принцип

Производство газов, относящихся к лекарственным средствам (далее – медицинские газы) следует осуществлять согласно соответствующим нормативным правовым актам. Данное Приложение посвящено производству газов как активных фармацевтических субстанций (АФС) и производству газов для медицинского применения (медицинских газов).

Разграничение между производством АФС и производством лекарственных препаратов четко определяется в каждом регистрационном досье. Обычно стадии производства и очистки газов относят к производству АФС. К производству лекарственных препаратов относят газы, поступающие на последующие этапы из контейнеров первичного хранения.

Производство газов как АФС следует осуществлять в соответствии с требованиями Части II настоящего Стандарта, данного Приложения и других соответствующих Приложений к настоящему Стандарту.

Производство медицинских газов следует осуществлять в соответствии с требованиями Части I настоящего Стандарта, данного Приложения и других соответствующих Приложений к настоящему Стандарту.

В исключительных случаях непрерывные процессы, начиная с исходного сырья для производства АФС до производства лекарственного препарата, где невозможно промежуточное хранение газа, следует рассматривать как производство лекарственных препаратов. Это четко указывается в регистрационном досье.

Данное Приложение не распространяется на производство и обращение медицинских газов в медицинских организациях, если такой процесс не является промышленным производством. Тем не менее, соответствующие разделы данного Приложения могут быть использованы в качестве основы для организации этой работы.

Производство газов как активных фармацевтических субстанций

Газы как активные фармацевтические субстанции могут быть произведены путем химического синтеза или из натуральных источников путем их очистки.

1. Технологические процессы получения газов этими двумя методами следует осуществлять в соответствии с требованиями Части II настоящего Стандарта, при этом:

a) требования к исходному сырью для активных фармацевтических субстанций в соответствии с частью II раздел 7 настоящего Стандарта не применимы к производству активных фармацевтических субстанций – газов методом разделения воздуха, но производитель гарантирует, что качество используемого воздуха соответствует установленному и изменения качества воздуха из внешней среды не оказывают влияние на качество газов, производимых как АФС;

b) требования к непрерывному изучению стабильности газов как активных фармацевтических субстанций соответствуют части II пункта 11.5 настоящего Стандарта, осуществляемому с целью подтверждения условий хранения и срока годности или даты повторного контроля в соответствии с частью II пункта 11.2 настоящего Стандарта не применяются в случае, если в качестве данных первичного изучения стабильности были использованы литературные данные;

c) требования к контрольным и архивным образцам в соответствии с частью II пункта 11.7 настоящего Стандарта не применяются к газам как активным фармацевтическим субстанциям, если не определено иное.

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 соответстуют требованиям, установленным для медицинских газов (пункты 19–21 данного Приложения);

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 данного Приложения), и требованиями раздела 9 части II настоящего Стандарта.

Производство медицинских газов

Производство медицинских газов 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 или связкам баллонов, за исключением случая хранения и транспортирования в специальных контейнерах.

Персонал

5. Персонал, занятый в производстве и реализации медицинских газов, должен пройти соответствующее обучение настоящему Стандарту, специфическое в отношении этого вида продукции. Персонал должен знать критически важные аспекты и возможную опасность для пациентов, которую могут представлять собой лекарственные препараты в виде медицинских газов. Водители, осуществляющие перевозку медицинских газов, обучаются по соответствующей

программе.

6. Персонал подрядчиков, который может оказать влияние на качество медицинских газов, 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 допускается контроль, подготовка, наполнение и хранение других газов, если требования к ним соответствуют требованиям к медицинским газам, а производственные операции осуществляются в соответствии с требованиями настоящего Стандарта.

8. Помещения, в которых выполняются операции по производству, проведению испытаний и хранению медицинских газов, имеют достаточную площадь для исключения риска перепутывания. Планировка помещений обеспечивает:

1) отдельные маркированные зоны для различных газов;

2) однозначное обозначение и разделение пустых баллонов, переносных криогенных емкостей и баллонов, переносных криогенных емкостей, находящихся на разных стадиях производства путем маркировки «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 зоны с разметками на полу, перегородки, барьеры, обозначения.

9. Пустые баллоны, переносные криогенные емкости после сортировки или технического обслуживания 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. Обеспечиваются особые условия хранения, соответствующие требованиям регистрационного досье, например, для газовых смесей, в которых происходит разделение фаз в случае замораживания.

Оборудование

11. Оборудование проектируется таким образом, чтобы гарантировать, что надлежащий газ наполняется в надлежащий контейнер, между трубопроводами, по которым проходят различные газы, не имеется соединений. В случае, когда такие соединения необходимы путем проведения квалификации необходимо гарантировать отсутствие риска перекрестной контаминации разными газами. В дополнение к этому распределительные коллекторы оборудуются 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 предназначаются только для одного вида газа определенного качества. Медицинские газы допускается хранить или транспортировать в тех же резервуарах, что и аналогичные немедицинские газы, при условии, что качество последних, по меньшей мере, эквивалентно качеству медицинских газов и соблюдаются требования настоящего Стандарта. В таких случаях осуществляется и документально оформляется процедура управления рисками.

13. Общая система распределения газа с коллекторами медицинского и немедицинского назначения приемлема лишь в случае наличия валидированного метода недопущения обратного потока газа из немедицинской системы в медицинскую.

14. Для одного медицинского газа или для определенной смеси медицинских газов имеются специально предназначенные коллекторы наполнения. 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 является равным требуемому качеству медицинского газа и соблюдаются требования настоящего Стандарта. Наполнение производится по принципу организации циклов производства.

15. Работы по ремонту и техническому обслуживанию оборудования, включая очистку и продувку, не влияют на качество медицинских газов. В частности, следует разработать и документально оформить мероприятия, проводимые после ремонта и технического обслуживания, включающего разгерметизацию систем. Особенно важной является демонстрация 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. Следует разработать и документально оформить процедуры, осуществляемые при возврате цистерны на участок работы с медицинскими газами после транспортирования немедицинского газа в условиях, указанных в пункте 12 данного Приложения, или после операций по техническому обслуживанию. Такая процедура включает аналитические испытания.

Документация

17. Данные, включенные в досье на каждую серию наполненных баллонов, переносных криогенных емкостей, обеспечивают для каждого наполненного баллона, переносных криогенных емкостей прослеживаемость информации обо всех основных параметрах соответствующих стадий наполнения. Записи, относящиеся к серии (досье на серию), содержат следующую информацию:

1) наименование продукции;

2) номер серии;

3) дата и время проведения операции по наполнению;

4) персонал, выполнявший существенные этапы процесса;

5) ссылка на номер(а) серии(ий) газа(ов), который использовался для операций по наполнению согласно пункту 22 данного Приложения, включая его статус - разрешение к наполнению;

6) оборудование, которое использовалось;

7) количество баллонов, переносных криогенных емкостей до операции наполнения, включая идентификационные данные каждой емкости и ее геометрический объем;

8) операции, выполненные до наполнения согласно пункту 30 данного Приложения;

9) ключевые параметры, необходимые для подтверждения правильности проведения операции по наполнению при стандартных условиях;

10) результаты соответствующих проверок, гарантирующих, что баллоны, переносные криогенные емкости были наполнены;

11) образец этикетки серии;

12) спецификация лекарственного средства и результаты испытаний по контролю качества, включая ссылки на текущее состояние калибровки оборудования, использованного ходе испытаний;

13) количество отклоненных баллонов, переносных криогенных емкостей с приведением их индивидуальных идентификационных данных и причины отклонения;

14) подробные сведения обо всех проблемах и отклонениях, утвержденное разрешение на любое отклонение от инструкций по наполнению;

15) разрешение Уполномоченного лица на выпуск серии, дата и подпись.

18. Досье на каждую серию газа, предназначенную для наполнения резервуаров в медицинских организациях, сохраняются. Досье включают следующую информацию:

1) наименование продукции;

2) номер серии;

3) ссылка на идентификационный номер емкости, цистерны, в которой серия разрешена к реализации;

4) дата и время операции по наполнению;

5) персонал, выполнивший наполнение емкости, цистерны;

6) информация о емкости, цистерне, из которой производилось наполнение, информация о газе, использовавшемся для наполнения;

7) сведения обо всех существенных деталях наполнения;

8) спецификация на готовый лекарственный препарат и результаты контроля качества, включая ссылки на текущее состояние калибровки оборудования, использованного в ходе испытаний;

9) подробные сведения обо всех проблемах и отклонениях, утвержденное разрешение на любое отклонение от инструкций по наполнению;

10) разрешение Уполномоченного лица на выпуск серии, дата и 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, оборудуется обратным клапаном или другим соответствующим устройством. Гибкие соединения, нестационарные соединительные шланги и средства для соединения перед использованием промываются потоком соответствующего газа.

20. Шланги, используемые для наполнения резервуаров и цистерн, оборудуются средствами для соединения, специально предназначенными для данной продукции. Использование адаптеров, позволяющих подключать резервуары и цистерны, контролируется надлежащим образом.

21. Подача газа в резервуары, содержащие аналогичный газ такого же уровня качества, осуществляется при наличии положительных результатов испытаний качества подаваемого газа. Образец отбирается как из подаваемого газа, так и из резервуара после завершения подачи газа.

Наполнение и маркировка баллонов и переносных криогенных емкостей

22. Перед наполнением баллонов и переносных криогенных емкостей серия газа идентифицируется и контролируется в соответствии со спецификациями и разрешается для проведения наполнения.

23. В случае непрерывных процессов, определение которых дано в разделе «Принцип» данного Приложения, для обеспечения соответствия газа спецификациям следует установить соответствующие точки контроля производства.

24. Баллоны, переносные криогенные емкости и клапаны отвечают установленным техническим спецификациям и требованиям регистрационного досье. Они предназначаются только для одного медицинского газа или определенной смеси медицинских газов. Баллоны маркируются с использованием цветовой маркировки по соответствующим стандартам. Для обеспечения соответствующей защиты от контаминации баллоны следует оснащать клапанами удержания минимального давления с механизмами предотвращения потока в обратном направлении.

25. Баллоны, переносные криогенные емкости и клапаны следует проверять перед первым использованием в производстве и следует обслуживать надлежащим образом. При использовании изделий медицинского назначения, имеющих маркировку CE, техническое обслуживание осуществляется согласно инструкциям производителя.

26. Операции по проверке и техническому обслуживанию не оказывают отрицательного воздействия на качество и безопасность лекарственного препарата. Вода, используемая для испытаний баллонов гидростатическим давлением, является как минимум питьевого качества.

27. Для гарантии отсутствия контаминации внутреннее состояние баллонов до установки клапана подвергаются визуальному осмотру на предмет отсутствия остатков воды или других контаминантов. Эту операцию выполняют как часть проверок и технического обслуживания. Она осуществляется в случаях:

1) использования новых баллонов для медицинских газов;

2) после проведения испытаний гидростатическим давлением или эквивалентным испытанием с демонтажем клапана;

3) каждый раз при замене клапана.

После установки клапан находится в закрытом состоянии для предотвращения любой контаминации. В случае возникновения любых сомнений относительно внутреннего состояния баллона клапан демонтируется, а баллон подвергается 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 контракту работы выполняются только утвержденными исполнителями по контрактам, содержащим технические условия выполнения таких работ. Для обеспечения уверенности в соблюдении соответствующих стандартов деятельность контрактных исполнителей периодически аудируется.

29. В наличии имеется система, позволяющая обеспечить прослеживаемость баллонов, переносных криогенных емкостей и клапанов.

30. Проверки перед операцией наполнения включают:

1) в случае баллонов, проверку по установленной процедуре наличия остаточного избыточного давления для каждого баллона:

если баллон оборудован клапаном удержания минимального давления, то при отсутствии сигнала, свидетельствующего о наличии остаточного избыточного давления, проводится проверка клапана; если клапан функционирует неправильно, баллон отправляется на техническое обслуживание;

если баллон не оборудован клапаном удержания минимального давления и в баллоне не обнаружено остаточного избыточного давления, такой баллон отправляется для проведения дополнительных испытаний с целью проверки отсутствия контаминации водой или другими веществами; дополнительные меры включают визуальный осмотр внутреннего состояния баллона, который проводится после очистки с использованием валидированного метода;

2) проверку для гарантии того, что идентификационные этикетки предыдущей серии отсутствуют;

3) проверку того, что все поврежденные идентификационные этикетки продукта удалены и заменены;

4) внешний визуальный осмотр каждого баллона, переносной криогенной емкости и клапана с целью выявления раковин, сварочных прожигов, других повреждений и контаминации маслами, при необходимости проведение очистки;

5) проверку соединения патрубка каждого баллона или переносной криогенной емкости на соответствие типу соединения для наполняемого газа;

6) проверку даты следующего испытания клапана (для клапанов, подлежащих периодической проверке);

7) проверку баллонов или переносных криогенных емкостей для обеспечения гарантии проведения всех необходимых испытаний (например, проверку гидростатическим давлением или эквивалентным испытанием), требуемых соответствующими нормативными правовыми актами, и проверку действительности результатов этих испытаний;

8) проверку цветовой маркировки каждого баллона в соответствии с регистрационным досье (цветовая кодировка согласно соответствующим нормативным правовым актам).

31. Размер серии определяется в зависимости от операции наполнения.

32. Баллоны, возвращаемые на повторную заправку, тщательно подготавливаются с целью минимизации риска контаминации согласно требованиям регистрационного досье. Методики, включающие процедуры откачивания и (или) продувки, валидируются. Для сжатых газов теоретическое содержание примеси при давлении наполнения 200 бар составляет не более 500 объемных частей на миллион при 15YC. 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. Переносные емкости, в которых отсутствует остаточное давление, подготавливаются 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 как указано в пункте 36 данного Приложения контролируется с использованием соответствующего метода на отсутствие утечки. 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 патрубки клапанов баллонов закрываются колпачками для защиты от контаминации. На баллоны и переносные криогенные емкости устанавливаются устройства контроля первого вскрытия.

37. Каждый баллон или переносная криогенная емкость маркируются с помощью этикеток. Номер серии и срок годности могут быть указаны 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 организациях - контролируется в соответствии с регистрационным досье и получает 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:

1) если только один медицинский газ наполняется в баллоны с использованием коллектора, к которому одновременно подсоединяются несколько баллонов, газ контролируется, как минимум , из одного баллона для установления подлинности и количественного определения; образцы отбираются от каждого цикла наполнения при замене баллонов, подключенных к коллектору;

2) если только один медицинский газ наполняется в баллоны в рамках одного производственного цикла в один промежуток времени, то, по крайней мере, один баллон при каждом непрерывном цикле наполнения проверяется 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;

3) если медицинский газ готовится путем смешивания в баллоне двух или более различных газов из одного и того же распределительного коллектора, то газ из каждого баллона контролируется на подлинность и количественное содержание всех компонентов газовой смеси. В отношении вспомогательных веществ, при их наличии, испытание на подлинность выполняется 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;

4) 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 в каждой емкости, если иное не предусмотрено в регистрационном досье. Выборочный посерийный контроль может использоваться 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 организациях или переносные криогенные емкости из специально предназначенных цистерн при наличии документа, подтверждающего качество содержимого цистерны, сопровождающего поставку. Однако при этом после последовательных повторных наполнений следует продемонстрировать, 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 защищаются во время транспортирования, в частности, доставляются заказчикам в чистом состоянии, соответствующем условиям их дальнейшего использования.

Термины и определения

Амбулаторный криогенный сосуд - переносной термически изолированный контейнер, сконструированный для хранения сжиженного кислорода и использования газообразного кислорода на дому у пациента.

Баллон - контейнер обычно цилиндрической формы, приспособленный для сжатого, сжиженного или растворенного газа, оснащенный приспособлением для регулировки спонтанного вытекания газа при атмосферном давлении и комнатной температуре.

Газ - вещество или смесь веществ, которые при давлении 1,013 бар и температуре +20^{0}С находятся полностью в газообразном состоянии или при +50^{0}С давление их паров превышает 3 бар.

Газ как активная фармацевтическая субстанция - газ, предназначенный для использования в качестве активной фармацевтической субстанции для производства лекарственного препарата.

Группа или связка баллонов - собранные и закрепленные вместе баллоны, подключенные через распределительный коллектор и транспортируемые и используемые как единое целое.

Испытание гидростатическим давлением - испытание, проводимое с целью обеспечения безопасности в соответствии с требованиями норм для проверки того, что баллоны или резервуары выдерживают запланированные высокие давления.

Клапан - устройство для открывания и закрывания контейнера.

Клапан удержания остаточного давления - клапан, установленный на баллоне и поддерживающий в использованном баллоне давление выше атмосферного с целью предотвращения контаминации внутреннего объема баллона.

Контейнер - криогенный сосуд, бак, цистерна, мобильная криогенная емкость другого типа, баллон, связка баллонов или любая другая упаковка, которая находится в непосредственном контакте с медицинским газом.

Криогенный газ - газ, который при давлении 1,013 бар сжижается при температуре ниже минус 150^{0}С.

Максимальный теоретический остаточный уровень примеси - 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 - любой газ или смесь газов, являющиеся лекарственными препаратами.

Обратный клапан - клапан, который позволяет потоку проходить только в одном направлении .

Откачивать - удалять остаточный газ из контейнера/системы с помощью вакуума до давления меньше чем 1,013 бар.

Переносной криогенный сосуд - переносной термически изолированный контейнер, сконструированный для хранения в нем веществ в жидком состоянии. В контексте данного Приложения этот термин не включает понятие «цистерна».

Продувка - удаление остаточного газа из контейнера или системы путем первоначального нагнетания давления с помощью используемого газа с последующим сбросом давления газа до 1,013 бар.

Разделение воздуха - разделение атмосферного воздуха на составляющие его газы путем фракционной дистилляции при криогенных температурах.

Распределительный коллектор - оборудование или устройство, сконструированные для одновременного опорожнения или наполнения газом одного или более контейнеров.

Резервуар - стационарный термически изолированный контейнер для хранения сжиженного или криогенного газа, также называемый «стационарный криогенный сосуд».

Сброс давления - операция по удалению остаточного газа из контейнера или системы до величины остаточного давления 1,013 бар путем соединения контейнера или системы с атмосферным воздухом.

Сжатый газ - газ, расфасованный под давлением с целью транспортирования, который остается полностью в газообразном состоянии при температуре выше минус 50^0С.

Сжиженный газ - газ, расфасованный с целью транспортирования, который остается частично жидким или твердым при температуре выше минус 50^0С.

Цистерна – в контексте данного Приложения – термически изолированный контейнер, установленный на транспортное средство для перевозки сжиженного или криогенного газа.

Приложение 7
к Стандарту надлежащей
производственной практики (GMP)

ПРОИЗВОДСТВО 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 предоставляются 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 документе HMPC (The Committee on Herbal Medicinal Products – Комитет по растительным лекарственным препаратам Европейского агентства по лекарственным средствам) «Guideline on Good Agricultural and Collection Practice for starting materials of herbal origin» («Руководство по правилам надлежащего выращивания и сбора исходного сырья растительного происхождения»)[1].

Данное 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 настоящего Стандарта к производству лекарственных растительных препаратов, приведена в таблице.

Таблица, иллюстрирующая применение различных правил к производству лекарственных растительных препаратов

Виды работ	**Правила надлежащего выращивания и сбора (GACP)**	**Часть II настоящего Стандарта**	**Часть I Настоящего Стандарта**
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			

Примечания:

* 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 (далее - GACP). Настоящий Стандарт применяется 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 рассматривают как исключение и обосновывают в документах регистрационного досье. Для таких работ, осуществляемых в условиях заготовки, необходимо обеспечить ведение соответствующей документации , контроль и валидацию согласно принципам настоящего Стандарта. Надзорные органы проводят инспектирование таких работ с целью оценки соответствия настоящему Стандарту.

Помещения и оборудование

Зоны хранения

1. Растительное сырье хранят в отдельных зонах. Эти зоны защищаюттся от проникновения в них насекомых и животных, особенно грызунов. Принимаются 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 вентилируется. Порядок размещения упаковок не препятствует свободной циркуляции воздуха.

3. Особое внимание следует уделять чистоте и надлежащему обслуживанию зон хранения, особенно там, где образуется пыль.

4. Для хранения исходных материалов и растительных препаратов могут требоваться 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.).

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 с настоящим Стандартом и регистрационным досье (в соответствии с таблицей данного приложения). Следует иметь 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 убеждается в том, что поставщики растительного сырья/препарата

работают в соответствии с правилами надлежащего выращивания и сбора растений (GACP).

8. Чтобы соответствовать требованиям, установленным в части I - главе 4 - настоящего Стандарта, в спецификации на растительное сырье/препараты, следует включать:

научное название растения в соответствии с бинарной системой (род, виды, подвиды/разновидности, а также автора (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.);

сведения о том, какая(ие) часть(и) растения используется(ются);

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 фальсифицируется или подменяется, то необходимы специфичные дифференцирующие испытания. Для определения подлинности в распоряжении имеется аутентичный образец для сравнения;

содержание влаги в растительном сырье, определяемое в соответствии с фармакопейными требованиями;

методики количественного определения компонентов с известной терапевтической активностью или, если необходимо, маркеров; методы, пригодные для определения возможной контаминации пестицидами и пределы приемлемости в соответствии с фармакопейными требованиями, или, при отсутствии фармакопейных требований, соответствующий валидированный метод, если не обосновано иное;

методики испытаний по определению грибковой и (или) микробной контаминации, включая афлатоксины, другие микотоксины и инвазию паразитами, а также допустимые пределы, если необходимо;

методики испытаний на наличие токсичных металлов, а также на возможные контаминанты и примеси, если необходимо;

методики испытаний на наличие инородных материалов, если необходимо;

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 описываются различные операции, осуществляемые с растительным сырьем, такие как очистка, сушка, измельчение и просеивание, а также данные о продолжительности и температуре сушки и методах, используемых для контроля размеров фрагментов кусочков или частиц.

10. Разрабатываются письменные инструкции и ведутся записи, которые гарантируют, что каждая тара с растительным сырьем проверена с целью обнаружения какой-либо фальсификации или подмены, наличия посторонних материалов, таких как фрагменты металла, стекла, остатки животных, их экскременты, камни, песок; признаков гниения.

11. Технологические инструкции содержат методы удаления посторонних материалов и соответствующие методики очистки или 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. Следует сохранять контрольные образцы растительного сырья. При производстве порошков следует сохранять 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 т.п.

16. Подлинность и качество растительного сырья, промежуточных продуктов и лекарственных растительных препаратов следует определять в соответствии с нормативной документацией.

Приложение 8
к Стандарту надлежащей
производственной практики (GMP)

ОТБОР 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 главе 6 части I настоящего Стандарта. Данное Приложение содержит дополнительные указания по отбору проб исходных и упаковочных материалов.

Персонал

1. Персонал, проводящий отбор проб, должен пройти начальное обучение и в последующем регулярно обучаться 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 гарантируется 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 настоящего Стандарта;

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 будут 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, причем этот поставщик имеет безупречную репутацию, и если 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, определяется статистически и указывается в плане отбора проб. Количество отдельных проб, смешиваемых для формирования средней пробы, также определяется 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, а также сведения о системе обеспечения качества производителя упаковочных материалов, основанные на результатах проведения аудитов. Количество отбираемых проб определяется статистически и указано в плане по отбору проб.

Приложение 9
к Стандарту надлежащей
производственной практики (GMP)

ПРОИЗВОДСТВО 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 находится открытая продукция или открытые чистые упаковки следует эффективно вентилировать отфильтрованным воздухом.

2. Конструкция и расположение реакторов, емкостей, трубопроводов и насосов предусматривает удобство их очистки и, при необходимости, санитарной обработки. В конструкции оборудования сводится к минимуму наличие недоступных зон или участков, в которых скапливаются остатки продукции, создавая среду для размножения микроорганизмов.

3. По возможности не используется аппаратура из стекла. В основном, части оборудования, контактирующие с продукцией, изготавливаются из высококачественной нержавеющей стали.

Производство

4. Качество используемой воды контролируется в отношении химической и микробиологической чистоты. Во избежание риска размножения микроорганизмов надлежащим образом организуется обслуживание систем подготовки воды. После любой химической санитарной обработки систем подготовки воды их промывают в соответствии с процедурой,

прошедшей валидацию, которая гарантирует полное удаление дезинфицирующих средств.

5. Качество сырья, получаемого в емкостях большого объема, проверяется до их перемещения в емкости для хранения.

6. Передача сырья по трубопроводам контролируется, чтобы гарантировать их поступление в нужное место.

7. В помещениях, где содержится открытая продукция или открытые чистые упаковки, не допускается нахождение материалов, от которых возможно отделение волокон и других контаминантов.

8. Во время фасовки обеспечивается сохранение однородности смесей, суспензий. Процессы смешивания и фасовки проходят валидацию. Особое внимание уделяется обеспечению однородности смеси в начале, после остановок и в конце процесса наполнения.

9. Если готовый продукт упаковывается не сразу, устанавливается максимально допустимое время до его упаковки, а также соответствующие условия хранения, которые следует строго соблюдать.

Приложение 10
к Стандарту надлежащей
производственной практики (GMP)

ПРОИЗВОДСТВО ДОЗИРОВАННЫХ АЭРОЗОЛЬНЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ ПОД ДАВЛЕНИЕМ ДЛЯ ИНГАЛЯЦИЙ

Принцип

Производство аэрозольных лекарственных препаратов под давлением с 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. Используются два метода производства и наполнения:

a) система двух стадийного наполнения (наполнение под давлением).

Активная фармацевтическая субстанция суспендируется в пропелленте с высокой температурой кипения, дозу суспензии подают в контейнер, вставляют и обжимают клапан и через шток клапана вводят пропеллент с низкой температурой кипения для получения готового лекарственного препарата. При этом поддерживают достаточно низкую температуру суспензии активной фармацевтической субстанции в пропелленте для снижения потерь за счет испарения.

b) процесс однократного наполнения (холодное наполнение).

Активную фармацевтическую субстанцию суспендируют в смеси пропеллентов и содержат суспензию под давлением или при низкой температуре, или одновременно под давлением и при низкой температуре. Затем проводится наполнение упаковки суспензией в один прием.

Помещения и оборудование

2. Производство и наполнение следует проводить, по возможности, в 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 учитывается в спецификациях на них, а также при отборе проб и испытаниях. Особое значение имеет проведение аудита системы обеспечения качества у производителя дозирующих клапанов.

5. Жидкости фильтуются для удаления частиц, размер которых больше 0,2 мкм. Если это возможно, 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, такой как контаминация технологическими вспомогательными материалами (например, смазочными) или микробная контаминация. После очистки клапаны следует хранить в чистых закрытых емкостях; кроме того, пред принимаются меры предосторожности, предотвращающие контаминацию во время последующих операций, например, при отборе проб. Упаковки поступают на линию наполнения в чистом виде или очищаются на линии непосредственно перед наполнением.

7. Обеспечивается однородность суспензии в точке наполнения в ходе всего процесса наполнения.

8. При использовании метода двухстадийного наполнения для достижения правильного состава обеспечивается точная масса вводимых веществ на обеих стадиях. Поэтому во многих случаях целесообразен 100%-ный 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
к Стандарту надлежащей
производственной практики (GMP)

Компьютеризированные системы

Принцип

Данное Приложение применяется ко всем типам компьютеризированных систем, используемых в рамках деятельности, регулируемой требованиями настоящего Стандарта. Компьютеризированная система представляет собой набор программных и аппаратных компонентов, которые совместно выполняют определенные функции.

Применение компьютеризированной системы валидируется, информационно-технологическая инфраструктура проходит квалификацию.

Замена ручного управления компьютеризированной системой 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 для обеспечения безопасности пациентов, целостности данных и качества продукции. В рамках системы управления рисками решения по объему валидационных испытаний и проведению контролей целостности данных принимаются на основе документально оформленной оценки рисков компьютеризированной системы.

2. Персонал

Следует поддерживать тесное сотрудничество между всем значимым персоналом, вовлеченным в данный процесс, таким как владелец процесса, владелец системы, Уполномоченные лица и технический (далее - IT) персонал. Весь персонал имеет соответствующую квалификацию, уровень доступа и определенную ответственность для выполнения возложенных на него обязанностей.

3. Поставщики и провайдеры услуг

3.1. Если для поставки, установки, настройки, задания конфигурации, интегрирования, валидации, технического обслуживания, модификации или поддержания компьютеризированных систем, связанных с ними услуг или обработки данных задействованы третьи лица, то оформляются договоры между производителем и третьими лицами. В этих договорах четко устанавливается ответственность третьих лиц. Аналогичные требования следует предъявлять к подразделениям информационных технологий производителя.

3.2. Компетентность и надежность поставщиков являются ключевыми условиями выбора провайдеров программного продукта или услуг. Необходимость аудита основывается на оценке

рисков.

3.3. Документация, прилагаемая к коммерчески выпускаемым готовым для использования программным продуктам, рассматривается 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 является доступной для предоставления инспекторам по их требованию.

Стадия проекта

4. Валидация

4.1. Валидационная документация и отчеты охватывают соответствующие стадии жизненного цикла компьютеризированной системы. Производители обосновывают свои стандарты, протоколы, критерии приемлемости, процедуры и записи на основе оценки рисков.

4.2. Валидационная документация включает записи контроля изменений (если применимо) и отчеты о любых отклонениях, выявленных в ходе процесса валидации.

4.3. В наличии имеется текущий перечень (реестр) всех используемых компьютеризированных систем с указанием их функциональности, подпадающей под требования настоящего Стандарта.

Для критических компьютеризированных систем обеспечивается наличие подробного текущего описания 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 настоящего Стандарта. Требования пользователя прослеживаются на протяжении всего жизненного цикла компьютеризированной системы.

4.5. Заказчик предпринимает меры, гарантирующие, что компьютеризированная система разработана в соответствии с надлежащей системой управления качеством. Поставщик оценивается соответствующим образом.

4.6. С целью валидации компьютеризированных систем, изготовленных по индивидуальному заказу или модифицированных в соответствии с требованиями заказчика, разрабатывается документированная процедура оценки качества и эксплуатационных характеристик компьютеризированной системы на всех этапах ее жизненного цикла с оформлением соответствующих отчетов.

4.7. Представляются доказательства соответствия методов и схем тестирования компьютеризированной системы. В частности, рассматриваются пределы параметров системы или процесса, границы данных и обработка ошибок. Оценка соответствия применения автоматизированных средств тестирования и режимов их работы оформляется документально.

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, включают 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 охватываются системой управления рисками.

7. Хранение данных

7.1. Данные защищаются от повреждений как физическими, так и электронными мерами. Сохраненные данные проверяются на доступность, читаемость и точность. Доступ к данным обеспечивается на протяжении всего периода их хранения.

7.2. Резервное копирование всех необходимых данных выполняется регулярно. Сохранность и

точность резервных копий, а также возможность восстановления данных проверяется в процессе валидации и периодически контролируется.

8. Распечатки

8.1. Имеется возможность получения четких печатных копий данных, хранящихся в электронном виде.

8.2. Для записей, сопровождающих разрешение на выпуск серии, предусматривается 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 настоящего Стандарта, то есть системы, создающей «контрольные следы». Причины таких связанных с настоящим Стандартом изменений или удалений данных оформляются документально. Контрольные следы доступны, имеют возможность их преобразования в понятную для пользователей форму, регулярно проверяются.

10. Управление изменениями и конфигурацией

Любые изменения в компьютеризированной системе, включая конфигурацию системы, проводится 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 настоящего Стандарта. Такие оценки включают оценку текущего диапазона функциональных возможностей, записей отклонений, сбоев, проблем, истории обновлении, 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 регистрируется.

12.4. Разрабатывается 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, записываются и оцениваются. Устанавливается основная причина критических сбоев и использовать эту информацию в качестве основы корректирующих и предупреждающих действий.

14. Электронная подпись

Электронные записи могут быть подписаны в электронном виде. Электронные подписи:

1) в рамках предприятия имеют такое же значение, как рукописные подписи;

2) неразрывно связаны с соответствующими записями;

3) 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, предпринимаются меры предосторожности для гарантии непрерывности

поддержки этих процессов в случае выхода системы из строя с использованием ручной или альтернативной системы. Время, необходимое для введения в действие альтернативных средств, учитывает риски и соответствует 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 в части компьютерного оборудования или программного обеспечения, обеспечивается и проверяется возможность восстановления данных.

Термины и определения

Владелец процесса - лицо, ответственное за рабочий процесс.

Владелец системы - лицо, ответственное за работоспособность и обслуживание компьютеризированной системы, а также за защиту находящихся в ней данных.

Жизненный цикл - 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 - компьютерное оборудование и программное обеспечение, такое как сетевое программное обеспечение и операционные системы, которые делают возможным функционирование приложений.

Компьютеризированная система, изготовленная по индивидуальному заказу - индивидуально спроектированная компьютеризированная система для обеспечения конкретного рабочего процесса.

Приложение - программное обеспечение, установленное на определенной платформе/ компьютерном оборудовании и предоставляющее специальные функциональные возможности.

Серийное программное обеспечение - коммерчески доступное программное обеспечение, пригодность которого для использования продемонстрирована большим количеством пользователей.

Третья сторона - стороны, которые не находятся в прямом подчинении держателя лицензии на производство лекарственных средств.

Приложение 12
к Стандарту надлежащей
производственной практики (GMP)

Использование ионизирующего излучения в производстве лекарственных препаратов

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 могут быть использованы два различных режима обработки:

1) порционный режим: продукция размещается в фиксированном положении вокруг источника излучения и не может быть загружена или выгружена, пока открыт источник ионизирующего излучения;

2) 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 осуществляется непосредственно производителем лекарственных средств или по контракту с организацией, имеющей в распоряжении радиационную установку. При этом каждый из них должен иметь 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 указывается 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 прослеживаеся до национального или международного эталонов. Срок действия калибровки устанавливается, обосновывается и строго выдерживается.

6. Для определения изменения показаний штатных дозиметров после облучения и при их калибровке используется один и тот же прибор. При использовании разных приборов они калибруются в абсолютных единицах поглощения.

7. В зависимости от типа используемых дозиметров учитываются 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 в поглощении дозиметров, и прибор, используемый для измерения плотности потока, следует регулярно проверять 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 нормативных правовых 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:

1) подробные сведения об упаковке продукции;

2) схему(ы) укладки продукции внутри контейнера для облучения. Если в облучаемом контейнере находятся различные виды продукции, особое внимание уделяется тому, чтобы плотная продукция получила полную дозу и не экранировала другую продукцию. Каждый способ укладки в контейнер разных видов продукции описывается в технической документации и валидируется;

3) схему расположения контейнеров вокруг источника (порционный режим) или маршрут облучаемых объектов внутри камеры для облучения (непрерывный режим);

4) верхнее и нижнее предельно допустимые значения поглощенной дозы излучения для продукции (и соответствующие методы дозиметрии);

5) верхнее и нижнее предельные значения поглощенной дозы излучения для облучаемого контейнера и соответствующие методы дозиметрии для контроля этой поглощенной дозы;

6) 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 описывается, по крайней мере, подпункты 4) и 5), 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 происходит без ведома оператора.

13. Ввод в эксплуатацию должен включает в себя следующие элементы:

1) планирование;

2) составление карты дозного поля;

3) документальное оформление;

4) 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:

1) активности и геометрии источника излучения;

2) расстояния от источника до контейнера;

3) продолжительности облучения, контролируемой таймером или скоростью движения конвейера;

4) 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 заполняется контейнерами с муляжами или представительными образцами продукции однородной плотности. Дозиметры располагаются не менее чем в трех заполненных контейнерах, которые проходят через излучатель. Эти контейнеры окружаются аналогичными контейнерами или муляжами продукции. Если продукция уложена неравномерно, дозиметры размещаются в большем количестве контейнеров.

18. Расположение дозиметров зависит от размеров облучаемого контейнера. Например, для контейнеров размером 1Ч1Ч0,5 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 с шагом 10 см.

19. В результате этой процедуры определяются 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, устанавливается на основании знания случайной погрешности измерения штатных дозиметров.

22. Во время определения карты дозного поля параметры установки поддерживаются постоянными, контролируются и регистрируются. Эти записи вместе с результатами дозиметрии и другими полученными записями сохраняются.

Радиационные установки с ускорителями электронов

Конструкция

23. Поглощенная доза ионизирующего излучения в продукции зависит, в первую очередь, от следующих основных факторов:

1) характеристики пучка, а именно: энергии электронов, среднего потока пучка, ширины развертки и равномерности пучка по ширине развертки;

2) скорости конвейера;

3) состава и плотности продукции;

4) состава, плотности и толщины материала, находящегося между выходным окном и облучаемой частью продукции;

5) 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 данного Приложения.

26. При определении карты дозного поля параметры радиационной установки поддерживаются постоянными, контролируются и регистрируются. Эти записи вместе с результатами дозиметрии и другими полученными записями сохраняются.

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. 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 проводят заново.

Помещения

28. Помещения проектируют и эксплуатируют 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 исключается.

Технологический процесс

29. Контейнеры с продукцией загружают в соответствии со схемой(ами) загрузки, установленной в процессе валидации.

30. Во время процесса дозу облучения для облучаемых контейнеров контролируют с использованием прошедших аттестацию дозиметрических методик. Зависимость между этой дозой и дозой, поглощенной продукцией внутри контейнера, устанавливается 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 используют 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 согласовывается с держателем регистрационного удостоверения, эту дозу получают в течение предварительно установленного промежутка времени. Держатель регистрационного удостоверения уведомляется о незапланированных перерывах во время облучения, если они удлиняют процесс облучения свыше заранее согласованного времени.

34. Облученная продукция всегда отделяется от необлученной. Способы достижения этого включают в себя использование индикаторов радиации как указано в пункте 31 данного Приложения и соответствующей планировки помещений как указано в пункте 28 данного Приложения.

Гамма-излучатель

35. При непрерывном режиме облучения дозиметры располагаются таким образом, чтобы под воздействием излучения одновременно находились не менее двух дозиметров в течение всего процесса.

36. При порционном режиме облучения не менее двух дозиметров подвергаются воздействию ионизирующего излучения в местах получения минимальной дозы.

37. При непрерывном режиме облучения предусматривается индикация требуемого рабочего положения источника. Положение источника и движение конвейера связываются блокировкой. Скорость движения конвейера необходимо постоянно контролировать и регистрировать.

38. При порционном режиме облучения перемещение источника и время экспозиции для каждой серии продукции контролируется и регистрируется.

39. Для получения желаемой дозы время облучения и скорость движения конвейера корректируются с учетом распада или дозарядки источника излучения. Срок действия параметров установки или скорости конвейера фиксируют документально и строго соблюдают.

Радиационные установки с ускорителями электронов

40. В каждый контейнер помещается дозиметр.

41. Среднее значение потока пучка, энергию электронов, ширину развертки и скорость конвейера непрерывно регистрируют. Эти параметры, за исключением скорости конвейера, контролируют 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, совпадает и соответствует значениям, указанным в сопроводительной документации. Любые расхождения регистрируются и расследуются.

43. Оператор радиационной установки подтверждает 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 согласовываются между организацией, проводившей облучение, и держателем регистрационного удостоверения на лекарственный препарат.

45. Документация, относящаяся к валидации радиационной установки, хранится в течение одного года после истечения срока годности или, по крайней мере, в течение пяти лет после выпуска последней продукции, прошедшей облучение на этой установке, в зависимости от того, какой период дольше.

Микробиологический контроль

46. Ответственность за микробиологический мониторинг несет производитель лекарственных средств. Этот мониторинг включает мониторинг производственной среды и контроль продукции перед облучением, как установлено в регистрационном досье.

Приложение 13
к Стандарту надлежащей
производственной практики (GMP)

ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ПРЕПАРАТЫ ДЛЯ КЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ

Принцип

При клинических исследованиях вероятны дополнительные риски для субъектов исследований по сравнению с пациентами, которые принимают зарегистрированные лекарственные препараты. Применение настоящего Стандарта 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 должен в полной мере понимать настоящий Стандарт в отношении лекарственных препаратов для клинических исследований и пройти соответствующее обучение. Устанавливается 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 данном Приложении также установлены требования к оформлению заказов, отгрузке, транспортированию и возврату материалов для клинических исследований, которые взаимосвязаны и дополняют правила надлежащей клинической практики.

Примечания

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 применяются 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 должен гарантировать, что данные лекарственные препараты соответствуют запросу (заявке) на разрешение проведения клинического исследования и 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 организациях фармацевты или другие лица, которые имеют полномочия осуществлять такие процессы, а также если лекарственные препараты для клинических исследований предназначены для использования исключительно в этих организациях .

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(ого) препаратов(а) 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 имеется в наличии до процесса подготовки к применению.

Процесс подготовки к применению осуществляют обычно непосредственно перед введением.

Такой процесс указывается в заявлении на проведение клинических исследований или досье исследуемого лекарственного препарата и в протоколе клинического исследования или соответствующем документе, имеющемся на клинической базе.

Термины и определения

Досье на лекарственный 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 - задание на производство, упаковку и (или) доставку определенного количества единиц лекарственных(ого) препаратов(а) для клинических исследований.

Исследователь - лицо, ответственное за проведение клинического исследования в медицинской организации. При проведении клинического исследования группой лиц исследователем является руководитель группы, который может называться ответственным исследователем.

Клиническое исследование - исследование, проводимое на людях – субъектах исследования для выявления или подтверждения клинических, фармакологических и (или) других фармакодинамических эффектов лекарственных(ого) препаратов(а) для клинических исследований и (или) для выявления побочных реакций на него (них), и (или) для изучения его (их) абсорбции, распределения, метаболизма и выведения с целью оценки его (их) безопасности и (или) эффективности.

Код рандомизации - перечень, содержащий описание лечения, назначенного каждому субъекту исследования с учетом рандомизации.

Лекарственный препарат для клинических исследований - 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 - операции по упаковке для отгрузки и по транспортированию заказанных лекарственных препаратов для клинических исследований.

Препарат сравнения - исследуемый или зарегистрированный лекарственный препарат, либо плацебо, используемый(ое) как контроль в клиническом исследовании.

Производитель или импортер лекарственного препарата для клинических исследований - лицо , имеющее лицензию на производство или разрешение на ввоз лекарственного препарата для клинических исследований, выданные в установленном порядке.

Рандомизация - процесс распределения субъектов исследования по основным и контрольным группам с использованием элемента случайности с целью сведения к минимуму возможности необъективного заключения.

«Слепое» исследование или «слепой» метод - процедура клинических исследований, при которой одна или более сторон, участвующих в исследовании, не информированы о проводимом(ых) терапевтическом(их) назначении (назначениях). Простой «слепой» метод означает неосведомленность субъекта(ов) исследования, а двойной «слепой» метод – неосведомленность о проводимом(ых) терапевтическом(их) назначении (назначениях)субъекта(ов) исследования, исследователя(ей), 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 - физическое или юридическое лицо, несущее 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 в части, относящейся к лекарственным препаратам для клинических исследований, документально оформляется в виде письменных процедур и доступна спонсору клинического исследования.

2. Спецификации и технологические инструкции на лекарственные препараты для клинических исследований могут изменяться в процессе их разработки, но при этом необходимо обеспечить их полный контроль и 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 определяется отдельный персонал, отвечающий за производство и контроль качества.

4. Уполномоченное лицо обеспечивает наличие соответствующих систем, отвечающих требованиям данного 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. Особое внимание уделяется организации работы производственными циклами. 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 содержат существующий уровень сведений о продукте. По ходу разработки лекарственного препарата они периодически оцениваются и при необходимости обновляются. В каждой новой версии учитываются самые последние данные: используемая в настоящее время технология, нормативные и фармакопейные требования; новые версии содержат ссылку на предыдущие, чтобы обеспечить прослеживаемость. Любые изменения, которые могут

иметь последствия для качества лекарственного препарата, в частности, для его стабильности и биоэквивалентности, вносятся в соответствии с письменной процедурой.

7. Причины внесения изменений документально оформляются; исследуются и документально оформляются 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 оформляется в письменном виде, но может передаваться и электронным способом, является достаточно четким во избежание разночтений. Заказ официально утверждается 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 ссылки на них:

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;

соответствующие технические соглашения с заказчиками;

данные о стабильности;

условия хранения и транспортирования.

Приведенный выше перечень не предназначен для установления ограничений и не является исчерпывающим, что зависит 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, используют 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 в основном упаковываются индивидуально для каждого субъекта исследований. Количество единиц упаковываемой продукции определяется 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 и 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 пяти 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 предусматривают специальные меры по предотвращению случайного раскодирования из-за различий внешнего вида разных серий упаковочных материалов.

Технологические операции

16. На стадии разработки лекарственного препарата определяют критические параметры и виды контроля в процессе производства. Временные параметры и виды контроля в процессе производства получают из приобретенного опыта, в том числе из предыдущих исследований по разработке. Ключевой персонал уделяет особое внимание разработке необходимых инструкций и постоянному их совершенствованию с учетом опыта, приобретаемого в процессе производства. Установленные и контролируемые параметры обосновываются 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 и оборудование квалифицируются. 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 доказывают 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, может быть равно наибольшему размеру серии продукции. По возможности (в том числе для имитации процесса) следует наполнять 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 следует уделить повышенное внимание обучению персонала и проведению валидации методов асептического производства с участием каждого оператора.

Требования к препарату сравнения

19. При изменениях лекарственного препарата (например, по результатам исследования стабильности, сравнительному тесту кинетики растворения, биодоступности) имеется достаточный объем информации о нем 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 может быть таким же для переупакованного в другую упаковку препарата, которая может не обеспечить эквивалентный уровень защиты или может быть несовместимой с препаратом. Поэтому спонсор или лицо, действующее от его имени, определяют приемлемую дату, до которой следует использовать препарат, принимается во внимание природа препарата, характеристики контейнера и условия, в которых будет храниться препарат. Новый срок годности обосновывается 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, имеются 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. Следует предусмотреть возможность быстрой идентификации лекарственного препарата в экстренных случаях.

Код рандомизации

22. В инструкциях описываются 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. Следует ввести соответствующие записи.

Операции по упаковке

23. При упаковке лекарственного препарата для клинических исследований может оказаться необходимым одновременное обращение продукции различных видов на одной и той же упаковочной линии. Должен быть сведен к минимуму риск перепутывания лекарственных препаратов путем выполнения соответствующих процедур и (или) применения специального оборудования и соответствующего обучения персонала.

24. Операции по упаковке и маркировке лекарственных препаратов для клинических исследований могут быть более сложными и 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 упаковка позволяет сразу выявить 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):

1) 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);

2) лекарственная форма, способ введения, количество дозированных единиц, и в случае проведения открытого исследования - наименование/шифр лекарственного препарата и его дозировка/активность;

3) номер серии и (или) код для идентификации содержимого и операции по упаковке;

4) номер (код) исследования, позволяющий идентифицировать исследование, медицинскую организацию, исследователя и спонсора, если это не указано в другом месте;

5) идентификационный номер/лечебный номер субъекта клинического исследования и при необходимости номер визита;

6) фамилия и инициалы исследователя, если не указано в 1) или 4);

7) 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);

8) надпись "Только для клинических исследований" или аналогичная формулировка;

9) условия хранения;

10) срок использования с указанием месяца и года таким образом, чтобы избежать любой неопределенности;

11) 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 приводятся на официальном языке или языках страны, где будет применяться лекарственный препарат для клинических исследований. Данные, приведенные в пункте 26 данного Приложения, находятся как на первичной, так и на вторичной упаковке, кроме случаев , описанных в пунктах 29 и 30 данного Приложения. Требования к содержанию этикеток на первичной и вторичной 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 с вторичной упаковкой, которые оставляют вместе, и на вторичной упаковке содержатся данные, приведенные в пункте 26 данного Приложения, на этикетке первичного контейнера или любого укупоренного дозирующего устройства, содержащего первичный контейнер, указывается следующая информация:

1) наименование или имя спонсора, контрактной исследовательской организации или исследователя;

2) лекарственная форма, способ введения, количество дозированных единиц и в случае проведения открытого исследования наименование или шифр лекарственного препарата и его дозировка или активность;

3) номер серии и (или) код для идентификации содержимого и операции по упаковке;

4) номер или код исследования, позволяющий идентифицировать исследование, медицинскую организацию, исследователя и спонсора, если это не указано в другом месте;

5) идентификационный номер/лечебный номер субъекта клинического исследования и при необходимости номер визита.

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, предусматривается вторичная упаковка с этикеткой, содержащей эти данные. Тем не менее, на первичной упаковке указывается:

1) наименование или имя спонсора, контрактной исследовательской организации или исследователя;

2) способ введения, в случае проведения открытого исследования наименование или шифр лекарственного препарата и его дозировка или активность;

3) номер серии и (или) код для идентификации содержимого и операции по упаковке;

4) номер или код исследования, позволяющий идентифицировать исследование, медицинскую организацию, исследователя и спонсора, если это не указано в другом месте;

5) идентификационный номер или лечебный номер субъекта клинического исследования и при необходимости номер визита.

Таблица 1 – Суммарная информация о маркировке (пункты 26-30)	
1) наименование или 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;	**ОБЩИЙ СЛУЧАЙ** Для первичной упаковки и вторичной упаковки (пункт 26) Информация, указанная в пунктах 1^1-10
2) лекарственная форма, способ введения, количество дозированных единиц, и в случае проведения открытого исследования – наименование или шифр лекарственного препарата и его дозировка/активность;	
3) номер серии и (или) код для идентификации содержимого и указание операции по упаковке;	

4) номер или код исследования, позволяющий идентифицировать исследование, медицинскую организацию , исследователя и спонсора, если это не указано в другом месте;	**Первичная упаковка** Если первичную упаковку и вторичную упаковку хранят вместе (пункт 29) [5] Информация, указанная в пунктах 1[2] 2[3]3 4 5
5) идентификационный номер/лечебный номер субъекта клинического исследования и при необходимости номер визита;	
6) фамилия и инициалы исследователя (если не указано в пунктах a) или d));	
7) 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);	
8) надпись "Только для клинических исследований" или аналогичная формулировка;	
9) условия хранения;	**ПЕРВИЧНАЯ УПАКОВКА** Блистеры или упаковки малого размера (пункт 30)[5] Информация, указанная в пунктах 1[2] 2[3,4] 3 4 5
10) 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);	
11) надпись «Хранить в недоступном для детей месте» , за исключением случаев, когда лекарственный препарат предназначен для использования только в условиях стационара.	

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.

[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 упаковке содержится информация, приведенная в пункте 26 данного Приложения.

31. Для пояснения указанной выше информации могут быть использованы символы или пиктограммы. Может быть 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 действующему 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 медицинскую организацию, исследователя и субъекта исследования.

33. Если необходимо изменить дату, до которой используют лекарственный препарат для клинических исследований, на упаковку наносят дополнительную этикетку. На дополнительной этикетке указывается новая дата, до которой используют лекарственный препарат, а также повторно указывается 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, это может осуществляться в исследовательской организации фармацевтом, проводящим клинические исследования, либо под его наблюдением, а также другим медицинским работником в соответствии с требованиями действующего законодательства. Если это невозможно, операцию осуществляют мониторы клинического исследования, которые прошли соответствующее обучение. Такую операцию осуществляют согласно принципам настоящего Стандарта в соответствии со специальными и стандартными операционными процедурами и, при необходимости, по контракту, проведение операции контролируется вторым лицом. Дополнительное этикетирование тщательным образом оформляется документально как в документах клинического исследования, так и в записях, относящихся к серии - досье на серию.

Контроль качества

34. В случае, когда процессы не стандартизованы или не в полной мере валидированы, возрастает значение испытаний для обеспечения гарантии того, что каждая серия продукции соответствует спецификации на нее.

35. Контроль качества осуществляют в соответствии с досье на лекарственный препарат и согласно информации, предоставленной спонсором уполномоченному органу при заявке на проведение клинического исследования. Проводится проверка эффективности кодирования, результаты которой оформляются 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 - 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. Образцы с критических промежуточных стадий и образцы промежуточных продуктов, которые поставляются за пределы зоны контроля производителя, если стабильность образцов это позволяет, сохраняются.

Архивный образец - образец в окончательной упаковке, отобранный из серии готовой продукции. Его хранят в целях подтверждения идентичности.

Во многих случаях контрольные и архивные образцы готовой продукции идентичны и являются единицами продукции в окончательной упаковке. В таких случаях контрольные и архивные образцы рассматриваются 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.

Следует уделить 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), обеспечивается своевременный доступ уполномоченного органа к ним.

Контрольные образцы готового лекарственного препарата сохраняются у производителя и соответствуют требованиям настоящего Стандарта.

Количество контрольных образцов является 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 хранят 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 к настоящему Стандарту.

Выдача разрешения на выпуск серий

38. Не допускается выдача разрешения на выпуск лекарственных препаратов для исследований до тех пор, пока Уполномоченное лицо не удостоверит выполнение установленных требований и требований данного Приложения.

39. На выполнение Уполномоченным лицом своих обязанностей в отношении лекарственных препаратов для клинических исследований влияют разные факторы, которые перечислены ниже:

1) лекарственный препарат произведен, но не зарегистрирован в Республике Казахстан. При подаче заявления на проведение клинических исследований необходимо засвидетельствовать, что лекарственный препарат для клинических исследований произведен и проверен в соответствии с требованиями настоящего Стандарта, досье на лекарственный препарат, а также что имеется соответствующая информация, предоставленная спонсором уполномоченному органу;

2) лекарственный препарат зарегистрирован в Республике Казахстан. 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;

3) лекарственный препарат импортирован непосредственно из другой страны. Необходимо засвидетельствовать, что он произведен и проверен в соответствии с правилами надлежащего производства, как минимум, эквивалентными настоящему Стандарту, досье на лекарственный препарат, а также что имеется соответствующая информация, предоставленная спонсором уполномоченному органу при подаче заявления на проведение клинического исследования;

4) при ввозе препаратов сравнения, когда невозможно получить гарантию того, что каждая серия продукции была произведена в соответствии с требованиями, эквивалентными настоящему Стандарту, Уполномоченное лицо свидетельствует, что каждая произведенная серия прошла все необходимые виды контроля и испытаний, необходимые для подтверждения ее качества, 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 рассматривают:

записи, относящиеся к серии, 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. Персонал, уполномоченный на это в соответствии с системой качества, согласовывает записи, касающиеся:

условий производства;

данных о валидации оборудования, процессов и методик;

проверки окончательной упаковки;

результатов любых анализов или испытаний, проведенных после импортирования, если необходимо;

отчетов о стабильности;

данных о поставщике и проверке условий хранения и транспортирования;

отчетов об аудитах системы качества производителя;

документов, подтверждающих право производителя на производство лекарственных препаратов

для клинических исследований, включая препараты сравнения, на экспорт, выданные уполномоченными органами страны-экспортера;

при необходимости нормативных требований в отношении регистрационной документации, применяемых требований правил надлежащего производства и любых официальных подтверждений выполнения требований правил надлежащего производства;

всех других факторов, которые Уполномоченное лицо считает значимыми для качества серии.

Значимость вышеприведенных факторов зависит от предприятия-производителя, статуса регистрации лекарственного препарата, а также от фазы разработки. Спонсор должен гарантировать, что все факторы, принятые во внимание Уполномоченным лицом, выполняющим оценку серии, соответствуют информации, предоставленной уполномоченному органу при подаче заявления на проведение клинических исследований.

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 к настоящему Стандарту.

42. Если согласно действующему законодательству упаковка или маркировка осуществляется в исследовательской организации 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 настоящего Стандарта. По этому вопросу он должен получить информацию от Уполномоченного лица.

Транспортирование

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 действующего законодательства. Оба этапа оформляются документально, а записи хранятся непосредственно у спонсора или у лица, которое действует от его имени. Спонсор должен гарантировать, 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 включается 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 устанавливаются правила по раскодированию лекарственных препаратов уполномоченным на то персоналом.

46. Следует хранить подробный перечень отгруженной продукции, составленный производителем или импортером. Особое внимание следует уделять 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 устанавливается 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 привлекается Уполномоченное лицо. При необходимости лекарственный препарат возвращается производителю или другому имеющему на то право производителю для повторной маркировки и для его оценки Уполномоченным лицом. Записи хранятся и обеспечивается 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 согласовывается между спонсором и производителем или импортером (если это не одно и то же лицо). Исследователь и монитор клинического исследования понимают 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 следует возвращать с соблюдением условий, установленных спонсором и изложенных в утвержденных письменных процедурах.

52. Возвращенные лекарственные препараты для клинических исследований четко обозначаются. Их следует хранить в специально предназначенной контролируемой зоне. Следует сохранять 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 представляется акт с указанием даты или другой документ об уничтожении. В этих документах следует четко указать номера серий и (или) номера пациентов (или обеспечить возможность их отслеживания), и количество уничтоженных лекарственных препаратов.

Дополнение 1

[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 номер кода протокола спонсора, при наличии;

3) дозировка;

Название и количество в единице дозы всех активных фармацевтических субстанций для каждого лекарственного препарата для клинических исследований (включая плацебо). Способ предоставления такой информации не должен способствовать 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) название и адрес производителя, где находится выдающее сертификат Уполномоченное лицо.
9) номер лицензии на производство для площадки, указанной в пункте 8.
10) комментарии/примечания.
11) любая дополнительная информация, которая является существенной по мнению Уполномоченного лица.
12) заявление о сертификации
13) «Настоящим я подтверждаю, что эта серия соответствует одному из нижеприведенных требований:
1) лекарственный препарат произведен и проверен в соответствии с требованиями настоящего Стандарта, досье на лекарственный препарат, а также что имеется соответствующая информация, предоставленная спонсором уполномоченному органу;
2) лекарственный препарат зарегистрирован в Республике Казахстан. Обязанности, которые указаны выше, остаются теми же, но объем представленных данных ограничивается 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;
3) лекарственный препарат импортирован: необходимо засвидетельствовать, что он произведен и проверен в соответствии с требованиями, как минимум, эквивалентными изложенным в настоящем Стандарте, досье на лекарственный препарат, а также что имеется соответствующая информация, предоставленная спонсором уполномоченному органу при подаче заявления на проведение клинического исследования.
14) Фамилия Уполномоченного лица, подписавшего сертификат;
15) подпись;
16) дата подписания.

Пояснительная записка

Лекарственные препараты для клинических исследований не могут быть использованы в клиническом исследовании до окончания двухэтапной процедуры, описанной в пункте 43 данного Приложения к настоящему Стандарту. Первый этап заканчивается и оформляется документально сертификация каждой серии Уполномоченным лицом производителя или импортера в соответствии с пунктом 13 настоящего Дополнения.

Приложение 14
к Стандарту надлежащей
производственной практики (GMP)

Производство лекарственных препаратов, получаемых из донорской крови или плазмы

Термины и определения

Компонент крови - терапевтическая составляющая крови (эритроциты, лейкоциты, тромбоциты и плазма), которая может быть подготовлена различными методами.

Кровь - цельная кровь, которая взята у донора и обработана для трансфузии или для дальнейшего производства.

Лекарственные препараты, получаемые из донорской крови или плазмы - лекарственные препараты на основе компонентов крови, которые произведены промышленным способом на государственных - любой из этапов полуения компонентов крови, который осуществляется после забора крови перед получением компонента крови, например, сепарация и заморозка компонентов крови. В данном Приложении под обработкой дополнительно понимают выполняемые в

организациях по забору крови операции, которые являются специфическими для плазмы, используемой для фракционирования.

Основное досье плазмы - 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 изделий медицинского назначения.

Ответственное лицо - специально назначенное лицо в организациях по забору/проверке крови:

1) 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 в отношении предписаний, разрешений, аккредитации или лицензирования;

выполнение в организации по забору/проверке крови всех требований законодательства.

2) отвечает следующим условиям в отношении квалификации:

имеет высшее образование в области медицины или биологии;

имеет стаж работы не менее двух лет в области забору/проверки донорской крови и компонентов крови или их обработки, хранения или распределения.

3) обязанности ответственного лица, могут быть переданы другим лицам, которые имеют соответствующую квалификацию и стаж работы для выполнения этих обязанностей;

4) организации по забору/проверке крови сообщают в уполномоченный орган фамилию (имя, отчество) ответственного лица с обязанностями, указанными выше в пункте 1, а также других лиц, указанных выше в пункте 3, вместе с информацией о конкретных обязанностях, которые на них возложены;

5) если ответственное лицо или лица, указанные выше в пункте 3, заменяются на постоянной или временной основе, организация по забору/проверке крови сразу уведомляет уполномоченный орган о фамилии (имени, отчестве) нового ответственного лица и дате его назначения.

Плазма для фракционирования - 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. Она предназначена для производства лекарственных препаратов, получаемых из плазмы, в частности, альбумина, факторов свертывания крови и иммуноглобулина человека.

Препараты крови - лекарственные препараты, полученные из донорской крови или плазмы.

Уполномоченное лицо - 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 настоящего Стандарта. Обязанности Уполномоченного лица детально описаны в главе 2 части I и Приложении 16 к настоящему Стандарту.

Организация по забору/проверке крови - организация, которая 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 организации, в которых проводят плазмаферез.

Фракционирование, предприятие по фракционированию - фракционирование – это технологический процесс на предприятии (предприятии по фракционированию), во время которого разделяют/очищают компоненты плазмы с помощью различных физических и химических методов, например, таких как осаждение, хроматография.

1. Область применения

1.1. Положения настоящего Приложения распространяются на лекарственные препараты, получаемые из донорской крови или плазмы, фракционированной или импортированной на территорию Республики Казахстан. Приложение распространяется также на исходное сырье для таких лекарственных препаратов. Эти требования применимы также к стабильным фракциям донорской крови или плазмы, которые включают в изделия медицинского назначения.

1.2. Данное Приложение устанавливает специальные требования настоящих Правил в отношении производства, хранения и транспортирования донорской плазмы, используемой для фракционирования и для производства лекарственных препаратов, получаемых из донорской крови или плазмы.

1.3. В данном Приложении установлены специальные положения в случаях, когда исходное сырье импортируется из третьих стран, а также в случаях программ фракционирования по контракту для третьих стран.

1.4. Данное Приложение не применяется 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 как исходное сырье), соответствуют требованиям настоящего Стандарта, а также регистрационному досье на лекарственный препарат . Они рассматриваются как биологические лекарственные препараты и исходное сырье, в которых содержатся биологические субстанции, такие 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 зависит 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 как исходное сырье для лекарственных препаратов, отвечают требованиям настоящего Стандарта (см. пункт 2.1 данного Приложения). В отношении забора и проверки исходного сырья, получаемого из донорской крови или плазмы, необходимо придерживаться нижеследующих установленных требований. Забор и проверку следует проводить в соответствии с надлежащей системой качества, соответствующими стандартами и спецификациями. Кроме того, необходимо выполнять действующие требования в отношении прослеживаемости от донора до реципиента и в отношении уведомлений о серьезных нежелательных реакциях и серьезных нежелательных явлениях. Кроме того, следует руководствоваться фармакопейными требованиями.

2.3. Импортированное исходное сырье для производства лекарственных препаратов, получаемых из донорской крови или плазмы, отвечает требованиям законодательства Республики Казахстан.Соблюдаются установленные требования по прослеживаемости от донора до реципиента и в отношении уведомлений о серьезных нежелательных реакциях и серьезных нежелательных явлениях, а также обеспечивается соответствие действующим требованиям к крови и ее компонентам.

2.4. Настоящий Стандарт распространяется на все стадии после забора и проверки крови, например, обработка, включая разделение, заморозка, хранение и транспортирование к производителю. 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 организации по забору/проверке крови, в нем может быть специально назначено Уполномоченное лицо, однако его присутствие и ответственность могут не совпадать с теми, которые выполняет ответственное лицо. Для разрешения этой специфической ситуации и для обеспечения того, что обязанности Уполномоченного лица, предусмотренные законодательством, выполняются надлежащим образом, предприятие по фракционированию (производитель лекарственных препаратов) имеет договор с организацией по забору/переработке крови. Договор отвечает требованиям, описанным в главе 7 части I настоящего Стандарта, в нем устанавливаются соответствующие обязанности и подробные требования для обеспечения качества. Ответственное

лицо организации по забору/проверке крови и Уполномоченное лицо предприятия по фракционированию (производителя лекарственных препаратов) принимает участие в составлении такого договора. Для подтверждения того, что организация по забору/проверке крови исполняет условия такого договора, Уполномоченное лицо обеспечивает проведение соответствующих аудитов.

2.5. Специальные требования к документации и другие мероприятия в отношении исходного сырья для получаемых из плазмы лекарственных препаратов указывают в основном досье плазмы.

3. Управление качеством

3.1. Управление качеством охватывает все стадии от отбора доноров до поставки готовой продукции. Следует выполнять действующие требования в отношении прослеживаемости на этапе, предваряющем поставку плазмы на предприятие по фракционированию, и на сам этап поставки, а также всех стадий, связанных с забором и проверкой донорской крови или плазмы, предназначенных для производства лекарственных препаратов.

3.2. Забор крови или плазмы, которые используются как сырье для производства лекарственных препаратов, следует проводить в организациях по забору/проверке крови, а проверку проводить в лабораториях, которые применяют системы качества, отвечающие действующим требованиям, имеют соответствующее разрешение, выданное уполномоченным органом , и подлежат регулярному инспектированию. При наличии у производителя программ фракционирования по контрактам для экспорта, он уведомляет об этом уполномоченный орган.

3.3. В случае импорта плазмы, она поставляется только утвержденными поставщиками, например, организациями по забору/проверке крови, включая внешние склады. Эти поставщики указываются в спецификациях на исходное сырье, установленных предприятием по фракционированию/производству, и утверждаются уполномоченным органом (например, после инспектирования), а также Уполномоченным лицом предприятия по фракционированию. В пункте 6.8 данного Приложения 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. Следует проводить регулярную повторную квалификацию поставщиков с учетом подхода, основанного на оценке рисков.

3.5. Предприятие по фракционированию/производитель готовых лекарственных препаратов заключает письменные договоры с организациями по забору/проверке крови, которые являются поставщиками.

В каждом таком договоре отражаются следующие аспекты:

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/производителе лекарственных препаратов в наличии имеются результаты испытаний всех единиц сырья, поставленных организацией по забору/ проверке крови. Кроме этого, любая стадия, выполненная по субподряду, предусматривается письменным договором.

3.6. Для планирования, оценки и документального оформления всех изменений, которые могут оказать влияние на качество и безопасность продукции или прослеживаемость, устанавливается надлежащая система контроля изменений. Необходимо оценивать потенциальное влияние предлагаемых изменений. Следует определить необходимость дополнительных испытаний или проведения 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 удерживания 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, исключены из обработки, например, в связи с положительным результатом теста);

учитывать все аспекты, связанные со снижением количества вирусов и (или) испытаний на инфицирующие агенты или их аналоги;

определить возможности снижения количества вирусов, определить размер серии исходного сырья и другие существенные аспекты процесса производства.

4. Прослеживаемость и мероприятия после забору крови

4.1. В наличии имеется система, которая дает возможность прослеживаемости от донора до дозы, забранной в организации по забору/проверке крови, и далее, 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 организации по забору/проверке крови, до предприятия по фракционированию (это является обязанностью ответственного лица в организации 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 изделия медицинского назначения (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 данного Приложения, между организациями по забору или проверке крови, в том числе контрольными лабораториями и предприятием по фракционированию или производителем гарантируют, 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. Организации 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). Если предприятие по фракционированию/производитель находится на территории другой страны, информацию следует сообщить производителю, ответственному за выдачу разрешения на выпуск лекарственных препаратов. В обоих случаях такая информация, если она имеет отношение к качеству и безопасности готовой продукции, доводится до уполномоченного органа, в ведении которого находится предприятие по фракционированию/производитель лекарственных препаратов.

4.6. В случае, если результатом инспектирования уполномоченным органом организации по забору/проверке крови является аннулирование существующей лицензии/сертификата/разрешения, необходимо также сделать уведомление, как указано в пункте 4.5 данного Приложения.

4.7. В стандартных операционных процедурах описывается управление информацией, полученной после забора крови, при этом учитываются лицензионные требования и процедуры информирования уполномоченных органов. Необходимо предусмотреть соответствующие мероприятия после забора крови, которые установлены требованиями законодательства.

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 установленным в Приложении 1 к настоящему Стандарту требованиям класса чистоты не менее D. Следует использовать соответствующую одежду, включая маски на лице и перчатки. Все другие операции с открытой продукцией в ходе технологического процесса следует осуществлять в условиях, которые удовлетворяют соответствующим требованиям Приложения 1 к настоящему Стандарту.

5.2. В соответствии требованиями Приложения 1 к настоящему Стандарту осуществляют 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, следует использовать специально предназначенные отдельные помещения и оборудование.

5.4. Для того, чтобы не создавать риски контаминации текущего производства вирусами, которые используются во время валидационных испытаний, валидацию методов снижения количества вирусов не проводят с использованием производственных технических средств. Валидацию в указанном случае проводят согласно соответствующим нормативным правовым актам.

6. Производство

Исходные материалы

6.1. Исходные материалы соответствуют требованиям соответствующих фармакопейных статей, а также удовлетворяют условиям, которые содержатся в соответствующем регистрационном досье , в том числе в основном досье плазмы. Эти требования излагаются в письменном договоре, как указано в пункте 3.5. данного Приложения, между организациями по забору или проверке крови и предприятием по фракционированию или 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 данного Приложения.

6.3. В зависимости от типа забора требуются различные стадии обработки. Все стадии обработки определяются в письменных инструкциях.

6.4. Принимают меры для избежания какого-либо перепутывания единиц и образцов, особенно во время маркировки, а также какой-либо контаминации.

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 придерживаются требований соответствующих фармакопейных статей.

6.6. Условия хранения и транспортирования крови или плазмы к предприятию по фракционированию определяются и документально оформляются на всех этапах цепи поставки. О каких-либо отклонениях от установленной температуры уведомляют предприятие по фракционированию. Используют оборудование, прошедшее квалификацию, и процедуры, прошедшие валидацию.

Оценка/выдача разрешения на выпуск плазмы для фракционирования, используемой как исходное сырье

6.7. Разрешение на выпуск плазмы для фракционирования (из карантина) производится только посредством систем и процедур, которые обеспечивают качество, необходимое для производства готовой продукции. Плазма поставляется предприятию по фракционированию или производителю только после документального подтверждения ответственным лицом или, в случае забора крови или плазмы в третьих странах, лицом, имеющим эквивалентные обязанности и квалификацию, того, что плазма для фракционирования соответствует требованиям и спецификациям, установленным в соответствующих письменных договорах, а также того, что все стадии были проведены в соответствии с настоящим Стандартом.

6.8. Использование всех контейнеров с плазмой для фракционирования при поступлении на предприятие по фракционированию разрешается Уполномоченным лицом. Уполномоченное лицо подтверждает, что плазма соответствует всем требованиям фармакопейных статей, а также удовлетворяет условиям соответствующего регистрационного досье, в том числе основного досье плазмы, или, в случае использования плазмы для программ фракционирования по контракту для третьих стран, всем требованиям, указанным в пункте 2.4 данного Приложения.

Обработка плазмы для фракционирования

6.9. Стадии процесса фракционирования различаются в зависимости от продукции и производителя. Они включают различные операции фракционирования/очистки, а некоторые из них способствуют инактивации и (или) удалению возможной контаминации.

6.10. Устанавливают требования к процессам объединения, отбора проб из объединенной плазмы, фракционирования или очистки и инактивации или удаления вирусов и строго их придерживаются.

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. Выполняется тщательное расследование всех неудавшихся процедур вирусной инактивации. Соблюдение валидированного технологического процесса является особенно важным в процедурах снижения количества вирусов, поскольку какие-либо отклонения представляют риски для безопасности готовой продукции. В наличии имеются 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 указано в соответствующем регистрационном досье.

6.13. На предприятии имеется система для четкого разделения/различения лекарственных препаратов или промежуточной продукции, которые прошли процедуру инактивации/удаления вирусов и тех, которые еще не прошли такую процедуру.

6.14. В зависимости от результата тщательно проведенного процесса управления рисками (с учетом возможных отличий в эпидемиологических данных) может быть разрешено производство по принципу производственных циклов в случае, если на одном 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. С помощью процесса управления рисками решается вопрос, необходимо ли использовать специальное оборудование в случае программ фракционирования по контракту с третьими странами.

6.15. Для промежуточной продукции, предназначенной для хранения, следует установить срок хранения на основании данных о стабильности.

6.16. Устанавливаются и документально оформляются требования к хранению и транспортированию промежуточной продукции и готовых лекарственных препаратов на всех этапах цепи поставки. Следует использовать 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.

8. Выдача разрешения на выпуск промежуточной и готовой продукции

8.1. Разрешается выпуск только серий, произведенных из пулов плазмы, которые были признаны в результате контроля негативными в отношении вирус-маркеров/антител а также соответствующих фармакопейным требованиям (включая какие-либо специальные пределы, ограничивающие 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 другой 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 экспорта, на основании нормативов, согласованных с заказчиком, а также в соответствии с требованиями настоящего Стандарта.

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 одного года после окончания срока хранения полученного из этого пула лекарственного препарата с наибольшим сроком хранения из всех лекарственных препаратов, полученных из этого пула плазмы.

10. Удаление отходов

10.1. Следует иметь письменные процедуры безопасного хранения и 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
к Стандарту надлежащей
производственной практики (GMP)

Квалификация и валидация

Принцип

1. В данном 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 могут оказать влияние на качество продукции. Для определения состава и объема работ по валидации следует использовать подход, основанный на оценке рисков. Согласно требованиям настоящего Стандарта, 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 используют подход, основанный на оценке рисков.

Планирование валидации

2. Всю деятельность по валидации планируют. Ключевые элементы программы валидации четко определяются и оформляются документально в основном плане валидации или эквивалентных документах.

3. Основной план валидации является обобщающим документом, составленным в лаконичной, точной и ясной форме.

4. Основной план валидации содержит следующую информацию:

1) проведения валидации;

2) организационную схему деятельности по валидации;

3) перечень всех помещений, систем, оборудования и процессов, подлежащих валидации;

4) форму документации: форму, которую следует использовать для протоколов и отчетов;

5) планирование и график выполнения работ;

6) контроль изменений;

7) ссылки на существующие документы.

5. В случае выполнения крупных проектов составляются отдельные основные планы валидации .

Документация

6. Разрабатывается письменный протокол с указаниями, каким образом будет проведена квалификация и валидация. Такой протокол проверяется и утверждается. В протоколе указываются критические этапы и критерии приемлемости.

7. Готовится отчет с перекрестными ссылками на протокол квалификации и (или) валидации, обобщающий полученные результаты, содержащий комментарии относительно любых замеченных

отклонений и выводы, включая рекомендуемые изменения, необходимые для устранения отклонений. Любые изменения, внесенные в план, который приведен в протоколе, оформляют документально с 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. Соответствие проекта требованиям настоящего Стандарта оформляется документально.

Квалификация монтажа

11. Квалификацию монтажа следует проводить для новых или модифицированных помещений, систем и оборудования.

12. Квалификация монтажа включает следующие элементы:

1) проверку монтажа оборудования, трубопроводов, вспомогательных систем и приборов на соответствие действующим техническим чертежам и спецификациям;

2) оценку полноты и сопоставление инструкций поставщика по эксплуатации и работе, а также требований к техническому обслуживанию;

3) оценку требований к калибровке;

4) проверку материалов, использованных в конструкциях.

Квалификация функционирования

13. Квалификация функционирования следует за квалификацией монтажа.

14. Квалификация функционирования включает следующие элементы (но не ограничиваться ими):

1) испытания, исходя из знаний о процессах, системах и оборудовании;

2) 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 следующие элементы, но не ограничиваясь ими:

1) 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;

2) испытания при рабочих параметрах, равных верхним и нижним допустимым пределам.

18. Хотя квалификация эксплуатации рассматривается как отдельный этап работ, в некоторых случаях целесообразно проводить ее совместно с квалификацией функционирования.

Квалификация установленных (используемых) технических средств, помещений и оборудования

19. Необходимо иметь данные, обосновывающие и подтверждающие соответствие рабочих критических параметров заданным требованиям. Кроме того, следует документально оформить инструкции по калибровке, очистке, профилактическому техническому обслуживанию и эксплуатации, а также по обучению операторов и ведению отчетов.

Валидация процесса

Общие требования

20. Требования и принципы, кратко изложенные в данном Приложении, применимы к производству лекарственных форм. Они распространяются на первоначальную валидацию новых процессов, последующую валидацию измененных процессов и повторную валидацию.

21. Валидация процесса, завершеается до начала реализации и продажи лекарственного

препарата (перспективная валидация). В исключительных случаях, когда такая валидация невозможна, может возникнуть 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 квалифицируются, а аналитические методики испытаний валидируются. Персонал, принимающий участие в проведении валидации, соответствующим образом обучается.

23. Следует проводить периодическую оценку помещений, систем, оборудования и процессов с целью подтверждения их работы в соответствии с заданными требованиями.

Перспективная валидация

24. Перспективная валидация включает следующие элементы (но не ограничиваться ими):

1) краткое описание процесса;

2) перечень критических стадий процесса, подлежащих исследованию;

3) перечень используемых помещений/оборудования (включая измерительное/контрольное/регистрирующее оборудование) с указанием сведений об их калибровке;

4) спецификации на готовую продукцию при выпуске;

5) при необходимости перечень аналитических методик;

6) предлагаемые точки контроля в процессе производства и критерии приемлемости;

7) при необходимости дополнительные испытания, которые следует провести, вместе с критериями приемлемости и валидацией аналитических методик;

8) план отбора проб;

9) методы регистрации и оценки результатов;

10) функции и обязанности;

11) предполагаемый график выполнения работ.

25. С помощью установленного процесса (используя компоненты, соответствующие спецификациям) можно произвести ряд серий готовой продукции при обычных условиях. Стремятся, чтобы теоретически количество выполненных производственных циклов и сделанных наблюдений было достаточным, чтобы позволить установить обычную степень изменчивости и тенденции, а также получить необходимое количество данных для оценки. Для валидации процесса считается достаточным выполнить три последовательные серии или цикла, при которых параметры находятся в заданных пределах.

26. Размер серии при валидации равен размеру серии при промышленном выпуске продукции.

27. Если предполагается продажа или поставка серий, произведенных при валидации, то условия их производства полностью соответствуют регистрационному досье и требованиям настоящего Стандарта, 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 обосновывается, документально оформляется и утверждается 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 проводится только для хорошо отработанных процессов. Проведение ее не допускается, если в состав продукции, технологический процесс или оборудование недавно были внесены изменения.

32. Ретроспективная валидация таких процессов основывается на предшествующих данных. При этом требуется составление специального протокола и отчета и проведение обзора данных предшествующей эксплуатации с выдачей заключения и рекомендаций.

33. Источники данных для такой валидации включают, но не ограничиваясь ими: записи по производству и упаковке серий продукции, контрольные карты производства, журналы проведения технического обслуживания, данные об изменениях в персонале, 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. Стремятся, чтобы количество серий продукции было достаточным, 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 следует выполнить анализ данных по 10-30 последовательно произведенным сериям, однако при наличии соответствующего обоснования количество исследуемых серий уменьшается.

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 реально достижимые и проверяемые.

37. Для обнаружения остатков или контаминантов используют валидированные аналитические методики. Стремятся, чтобы предел обнаружения для каждой аналитической методики был достаточный для того, чтобы обнаружить установленный допустимый уровень остатка или контаминанта.

38. Проводят валидацию только процедур очистки поверхностей оборудования, контактирующих с продукцией. Однако уделяется внимание и деталям оборудования, не контактирующим с продукцией. Проводится валидация длительности интервалов времени между окончанием процесса и очисткой, а также между очисткой и началом следующего процесса. Определяются методы очистки и интервалы времени между проведением очистки.

39. Для процедур очистки, связанных с очень сходными продуктами и процессами, выбирается представительный ряд сходных продуктов и процессов. В таких случаях проводится одно валидационное исследование с использованием подхода «наихудший случай», при котором учтены все критические факторы.

40. Для валидации процедуры очистки достаточно успешного проведения трех 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 используют продукты, моделирующие физико-химические свойства таких веществ.

Контроль изменений

43. Имеются письменные процедуры с описанием действий, которые следует предпринять, если предполагается изменение исходного сырья, компонентов продукта, технологического оборудования, параметров производственной среды или участка, способа производства или метода контроля или любое другое изменение, которое влияет 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.

44. Все изменения, которые оказывают влияние на качество продукции или воспроизводимость процесса, официально заявляются, документально оформляются и утверждаются. Оценивается возможное влияние изменений в помещениях, системах и оборудовании на продукцию, в том числе проводится анализ рисков. Определяется необходимость и объем повторной квалификации и повторной валидации.

Повторная валидация

45. Проводится периодическая оценка помещений, систем, оборудования и процессов, включая процедуры очистки, для подтверждения их соответствия заданным требованиям. Если существенные изменения отсутствуют, то вместо повторной валидации составляется отчет, свидетельствующий о том, что помещения, системы, оборудование и процессы соответствуют установленным требованиям.

Термины и определения

Термины, относящиеся к квалификации и валидации и не включенные в общий раздел «Термины и определения» настоящего Стандарта, приведены ниже в данном Приложении.

Анализ рисков - метод оценки и описания критических параметров при функционировании оборудования, систем или процесса.

Валидация очистки - документально оформленное подтверждение того, что утвержденная процедура очистки обеспечивает такую чистоту оборудования, которая необходима для производства лекарственных средств.

Валидация процесса - 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 характеристикам качества.

Квалификация монтажа - 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 - документально оформленное подтверждение того, что предложенный проект производственных помещений, оборудования или систем является пригодным для применения по назначению.

Квалификация функционирования - 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 - 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 - документально оформленный порядок, согласно которому квалифицированные представители различных специальностей рассматривают предложенные или фактически внесенные изменения, которые влияют на валидированное состояние помещений, оборудования, систем или процессов. Цель такого контроля определить необходимость мероприятий, которые обеспечивают и документально удостоверяют поддержание системы в валидированном состоянии.

Моделирующий препарат - материал, который по своим физическим и химическим характеристикам близок продукту, в отношении которого проводится валидация. Во многих случаях этими характеристиками обладаеть серия препарата-плацебо - продукта, не содержащего активного ингредиента.

Наихудший случай - 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 - валидация, выполняемая до начала серийного производства продукции, предназначенной для реализации.

Повторная валидация - повторение валидации процесса для обеспечения гарантии того, что изменения в процессе или оборудовании, внесенные в соответствии с процедурой контроля изменений, не ухудшают характеристики процесса и качество продукции.

Ретроспективная валидация - валидация серийного процесса производства реализуемого продукта, основанная на собранных данных о производстве и контроле серий продукции.

Система - комплекс оборудования, имеющего общее назначение.

Сопутствующая валидация - валидация, выполняемая во время текущего, серийного производства продукции, предназначенной для реализации.

Приложение 16
к Стандарту надлежащей
производственной практики (GMP)

Подтверждение уполномоченным лицом соответствия серии продукции с целью ее выпуска

1. Область применения

1.1. В данном Приложении к настоящему Стандарту установлены порядок подтверждения соответствия, выполняемого Уполномоченным лицом, и требования к выпуску серий, зарегистрированных или произведенных для экспорта лекарственных препаратов.

1.2. В Приложении рассмотрены также 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 две и более серий готовой продукции. Данное Приложение также применено к лекарственным препаратам для клинических исследований, на которые распространяются другие законодательные положения и специализированные правила, приведенные в Приложении 13 к настоящему Стандарту.

1.3. Настоящее Приложение не описывает все возможные меры, принятие которых допустимо с точки зрения законодательства. Оно не касается также разрешения на выпуск серии со стороны Уполномоченного органа, которое может иметь специфику для некоторых препаратов крови и иммунобиологических лекарственных препаратов.

1.4. Основные требования к выпуску серии продукции приводятся в регистрационном досье. Положения настоящего Приложения применяются в области, не противоречащей этим основным требованиям.

2. Принцип

2.1. Каждая серия готовой продукции получает от Уполномоченного лица подтверждение ее соответствия установленным требованиям 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 настоящего Стандарта или аналогичных правил надлежащего производства другой страны, признанных эквивалентными настоящему Стандарту , а также любым другим соответствующим законодательным требованиям перед ее выпуском;

гарантия того, что при необходимости исследования дефекта или отзыва серии могут быть легко идентифицированы Уполномоченное лицо, которое выдало разрешение на ее выпуск, и соответствующие записи.

3. Введение

3.1. Производство серии лекарственных препаратов, в том числе контроль качества, разделяется на стадии, которые могут выполняться на разных производственных площадках и разными производителями. Каждая стадия выполняется согласно соответствующему регистрационному досье, требованиям настоящего Стандарта и действующему законодательству. Этим руководствуется Уполномоченное лицо, осуществляющее процедуру подтверждения соответствия серии готовой продукции установленным требованиям перед ее выпуском.

3.2. В условиях промышленного производства если одно Уполномоченное лицо не имеет возможности тщательно изучить каждую стадию производства, то Уполномоченное лицо, которое подтверждает соответствие серии готовой продукции, по отдельным вопросам опирается на заключения других Уполномоченных лиц. В таких случаях Уполномоченное лицо предварительно удостоверяется в обоснованности такого доверия либо исходя из личного опыта, либо 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 деятельности в соответствии с требованиями законодательства и выполняет требования настоящего Стандарта или правил надлежащего производства, как минимум, эквивалентных настоящему Стандарту.

3.4. Некоторым используемым в данном Приложении терминам присвоены конкретные значения, приведенные в разделе «Термины и определения» данного Приложения.

4. Общие требования

4.1. В случае, если различные стадии или этапы производства, ввоза, контроля и хранения одной и той же серии готовой продукции перед ее выпуском осуществляются на разных производственных площадках, имеющих одну или раздельные лицензии на производство и осуществляющих деятельность под контролем, по крайней мере, одного Уполномоченного лица, подтверждающего соответствие этой серии установленным требованиям до ее выпуска, то надлежащее производство конкретной серии продукции, независимо от числа задействованных участков, находится под общим надзором этого Уполномоченного лица.

4.2. 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, основывает 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 также опирается 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, оформляется документально и ясно определяет предмет подтверждения соответствия. Проводимые для выполнения этой задачи систематические мероприятия указываются 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 настоящего Стандарта. Уполномоченное лицо, подтверждающее соответствие серии готовой продукции установленным требованиям, гарантирует выполнение мероприятий, определенных в указанном договоре. Форма такого договора соответствует взаимоотношениям сторон и 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 ставить в известность получателя(ей) продукции обо всех отклонениях, результатах, выходящих за рамки спецификаций, несоответствиях требованиям настоящего 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, следует обратить особое внимание на выполнение требований, приведенных в Приложении 11 к настоящему Стандарту.

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 существует процедура быстрого выявления и отзыва всей продукции, которая может представлять опасность для потребителей вследствие дефекта серии.

5. 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 в 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 выполняется 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.

Если одна или более промежуточных стадий производства и контроля качества выполняются в другой организации по контракту держателем лицензии на производство, то Уполномоченное лицо заказчика принимает 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 выполняется Уполномоченным лицом производителя, ответственного за выпуск серии продукции.

5.4. Из одной серии нерасфасованной продукции на разных производственных площадках допускается производить 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, подтверждает 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 определяется одно лицо - 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, документально оформляется связь между номерами этих серий, чтобы можно было обеспечить прослеживание при аудите.

5.5. Из одной серии нерасфасованной продукции в разных местах на разных производственных площадках допускается производить несколько серий готовой продукции, которые выпускаются на основании разных регистрационных удостоверений. Это происходит, например, когда транснациональная компания владеет регистрационными удостоверениями на лекарственный препарат в нескольких странах 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, либо берет на себя персональную ответственность за все стадии производства, либо основывается на заключении, полученном от Уполномоченного лица производителя нерасфасованной продукции .

5.5.2. Любая проблема, связанная с качеством любой серии готовой продукции, источником которой является исходная серия нерасфасованной продукции, сообщается 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 устанавливается в письменном соглашении.

5.6. Серию готовой продукции закупает и реализует держатель лицензии на производство лекарственных средств в соответствии с собственным регистрационным удостоверением. В случае, когда предприятие, поставляющее воспроизведенный лекарственный препарат, является держателем регистрационного удостоверения на лекарственный препарат, производимый другим предприятием, 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 подтверждает 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. В случае, когда лаборатория контроля качества лекарственных препаратов и производитель лекарственных препаратов являются разными организациями, Уполномоченное лицо, подтверждающее соответствие серии готовой продукции установленным требованиям, принимает на себя ответственность за лабораторные испытания, проведенные подобной лабораторией или учитывает подтверждение в отношении испытаний, выданное другим Уполномоченным лицом. При отсутствии такого подтверждения Уполномоченное лицо удостоверяет знание работы данной лаборатории и методик, применяемых 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 выполнение следующих требований:

1) серия готовой продукции и процесс ее производства соответствуют положениям регистрационного досье;

2) серия готовой продукции произведена в соответствии с требованиями настоящего Стандарта, а для серии продукции, импортируемой из других стран, - в соответствии с правилами надлежащего производства, по крайней мере, эквивалентными требованиям настоящего Стандарта;

3) основные процессы производства и методы контроля валидированы; учтены фактические условия производства в записях, относящиеся к серии - досье на серию продукции;

4) 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;

5) 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;

6) документация по производственному процессу и контролю качества составлена и утверждена уполномоченным персоналом;

7) все аудиты проведены в соответствии с требованиями системы обеспечения качества;

8) приняты во внимание все факторы, которые, по мнению Уполномоченного лица, являются существенными для качества данной серии продукции.

Уполномоченный орган ведет реестр лиц, аттестованных в качестве Уполномоченных лиц производителей лекарственных средств.

Дополнительные обязанности Уполномоченного лица регламентируются в соответствии с законодательством или должностными инструкциями.

6.2. Уполномоченное лицо, подтверждающее соответствие промежуточной стадии производства согласно пункту 4.3 данного Приложения, 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 учитывает 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 новой продукции, которую он знает недостаточно, Уполномоченное лицо получает соответствующие знания и опыт, необходимые для выполнения этих обязанностей.

7. Термины и определения

Определенные слова и словосочетания в данном Приложении используются в определенных значениях, указанных ниже. Также следует обращаться к общему разделу «Термины и определения» настоящего Стандарта.

Оценка соответствия серии готовой продукции - документальное оформление соответствия серии готовой продукции установленным требованиям до выпуска серии.

Подтверждение - 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 - в контексте настоящего Приложения означает серию продукции в окончательной упаковке, готовую к выпуску.

Серия нерасфасованной продукции - 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.

Соглашение о взаимном признании - Соглашение о взаимном признании инспекций со страной, в которой производятся и (или) из которой поставляются ввозимые лекарственные средства.

Уполномоченное лицо - это 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 настоящего Стандарта. Обязанности

	Уполномоченного лица детально описаны в главе 2 части I и в данном Приложении к настоящему Стандарту.

Приложение 17
к Стандарту надлежащей
производственной практики (GMP)

Выпуск по параметрам

1. Принцип

1.1. Определение «выпуск по параметрам», используемое в данном Приложении, основано 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 настоящего Стандарта, относящимся к выпуску по параметрам.

1.2. Выпуск по параметрам удовлетворяет основным требованиям настоящего 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 разрешается в отношении некоторых специальных параметров вместо обычного испытания готовой продукции. Разрешают выпуск по параметрам, отказывают в нем или аннулируют разрешение на выпуск по параметрам лица, отвечающие за оценку продукции , совместно с инспекторатом, ответственным за соблюдение настоящего Стандарта.

3. Выпуск по параметрам для стерильной продукции

3.1. В этом разделе установлены требования к выпуску по параметрам готовой продукции без проведения испытания на стерильность. Исключение 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 действующими 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 настоящего Стандарта.

3.9. При оценке соответствия производства требованиям настоящего Стандарта следует

учитывать 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 в наличии имеется квалифицированный инженер, имеющий опыт работы по обеспечению стерильности, и квалифицированный микробиолог.

3.11. Разработка и первоначальная валидация гарантируют, что при соблюдении всех соответствующих условий будет выпускаться продукт одинакового качества.

3.12. Система контроля изменений предусматривает их рассмотрение персоналом, обеспечивающим стерильность.

3.13. Следует организовать систему контроля микробной контаминации лекарственного препарата перед стерилизацией.

3.14. Исключается 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 привлечением не менее двух независимых систем контроля. Такой контроль может проводиться двумя 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 основываются 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

Выпуск по параметрам - 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 настоящего Стандарта, относящимся к выпуску по параметрам.

Система обеспечения стерильности - комплекс мер по обеспечению стерильности продукции. Для лекарственных препаратов, подлежащих финишной стерилизации, этот комплекс мер включает в себя следующее:

1) разработку лекарственного препарата;

2) знание и, по возможности, контроль микробиологических характеристик исходного сырья и технологических вспомогательных средств (например, газов и смазочных материалов),

3) 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 в чистых помещениях, проведением технологического процесса с ограничениями во времени и, в соответствующих случаях, использованием стадий фильтрации;

4) предотвращение перепутывания производственных потоков стерилизованной и нестерилизованной продукции;

5) постоянное достижение качества продукции;

6) процесс стерилизации;

систему качества в целом, в том числе систему обеспечения стерильности, а именно:

контроль изменений, обучение персонала, наличие письменных инструкций, контроль при выпуске продукции, плановое профилактическое техническое обслуживание, анализ сбоев в работе, предотвращение ошибок по вине персонала, валидацию, калибровку (поверку) и т.д.

Приложение 19
к Стандарту надлежащей
производственной практики (GMP)

Контрольные и архивные образцы

1. Область применения

1.1. Данное Приложение к настоящему Стандарту устанавливает требования к отбору и хранению контрольных образцов исходного сырья, упаковочных материалов или готовой продукции и архивных образцов готовой продукции.

1.2. Специальные требования к лекарственным препаратам для клинических исследований приведены в Приложении 13 к настоящему Стандарту.

1.3. Настоящее Приложение также содержит руководящие указания в отношении отбора архивных образцов для параллельно импортируемых или поставляемых лекарственных препаратов.

2. Принцип

2.1. Образцы хранят с двумя целями: во-первых, чтобы обеспечить наличие образца для аналитических исследований, и, во-вторых, чтобы обеспечить наличие образца полностью готовой продукции. Образцы, таким образом, могут быть поделены на две категории:

Контрольный образец – 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 и промежуточных продуктов, которые поставляются за пределы зоны контроля производителя, если стабильность образцов это допускает.

Архивный образец – 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 данного Приложения, хранятся контрольные и (или) архивные образцы каждой серии готовой продукции, а у производителя – контрольные образцы каждой серии исходных материалов, кроме исключений – см. пункт 3.2 данного Приложения и (или) промежуточной продукции. На каждом предприятии, осуществляющем упаковку, хранятся 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 оцениваются в случае, например, предъявления претензий в отношении качества лекарственного препарата, запросов касательно соответствия регистрационному досье, запросов по поводу маркировки или упаковки или

отчета по мониторингу безопасности лекарственного препарата.

2.4. Ведутся записи для обеспечения прослеживаемости образцов, которые доступны уполномоченным органам.

3. Длительность хранения

3.1. Контрольные и архивные образцы каждой серии готовой продукции следует хранить, как минимум, в течение срока годности серии и одного года после истечения срока годности . Контрольный образец упаковывается 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 двух лет после выпуска лекарственного препарата, если более длительный период не предусмотрен соответствующими нормативными правовыми актами. Это период может быть сокращен, 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. Обеспечивается достаточность количества контрольных образцов для проведения не менее чем двукратного полного аналитического контроля серии продукции в соответствии с требованиями регистрационного досье, оцененного и утвержденного соответствующим уполномоченным органом или органами. В случае необходимости для каждого вида аналитического контроля используются невскрытые упаковки. Любые исключения из этого требования обосновываются и согласовываются с соответствующим уполномоченным органом.

4.2. Действующие требования в отношении количества контрольных образцов и, при необходимости, архивных образцов соблюдаются.

4.3. Контрольные образцы представляются для серии исходного сырья, промежуточной или готовой продукции, из которой они отобраны. Для контроля наиболее критических этапов процесса отбираются дополнительные образцы. Если процесс упаковки серии ведется в ходе двух и более отдельных операций по упаковке, то после каждой из этих операций отбирается не менее одного архивного образца. Любые исключения из этого требования обосновываются и согласовываются с соответствующим уполномоченным органом.

4.4. Необходимо обеспечить, чтобы еще один год после истечения срока годности последней произведенной серии имелись в наличии или были легко доступны все необходимые аналитические материалы и оборудование с целью проведения всех приведенных в спецификации испытаний.

5. Условия хранения

5.1. Контрольные образцы готовой продукции и активных фармацевтических субстанций хранятся согласно требованиям соответствующих нормативных правовых актов.

5.2. Условия хранения соответствуют требованиям, установленным при регистрации лекарственного средства.

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 или архивных образцов определяется в письменном соглашении между двумя сторонами в соответствии с главой 7 части I настоящего Стандарта. Это также касается случаев, когда 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, определяется в письменном соглашении между ними.

6.2. Уполномоченное лицо, которое выдает разрешение на выпуск серии лекарственного препарата, гарантирует, что все соответствующие контрольные и архивные образцы будут доступны в течение приемлемого времени. При необходимости все требования в отношении такого доступа устанавливаются в письменном соглашении.

6.3. Если в производстве готовой продукции принимает участие более одной

производственной площадки, то наличие письменных соглашений является ключевым условием для требований к отбору и месту хранения контрольных и архивных образцов.

7. Контрольные образцы. Общие положения

7.1. Контрольные образцы предназначены для проведения анализа, обеспечивается их доступность 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. Для готовой продукции, произведенной в других странах:

7.2.1. Если страна имеет соглашение о взаимном признании с Республикой Казахстан, то контрольные образцы отбираются и хранятся на предприятии-производителе. Это оформляется письменным соглашением, как указано выше в разделе 6 данного Приложения между импортером и производителем, находящимся в другой стране.

7.2.2. Отбор образцов выполняется в соответствии с письменным соглашением или соглашениями 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 собой серию готовых лекарственных препаратов в том виде, в котором они реализуются и необходимы для контроля с целью подтверждения соответствия требованиям, установленным при государственной регистрации. Рекомендуется хранить архивные образцы в месте нахождения Уполномоченного лица, выдавшего разрешение на выпуск продукции.

8.2. В соответствии с пунктом 8.1 данного Приложения, если имеется действующее соглашение о взаимном признании и контрольные образцы хранятся у производителя в другой стране, отдельные архивные образцы хранятся у производителя.

8.3. Архивные образцы находятся на предприятии, имеющем лицензию на производство лекарственных средств, обеспечивается их доступность для представителей уполномоченных органов.

8.4. Если в последовательности «ввоз - процесс упаковки - контроль - выпуск серии» участвует более одной стороны, то ответственность за отбор и хранение архивных образцов определяется письменным соглашением или соглашениями между участвующими сторонами.

9. Контрольные и архивные образцы продукции, параллельно импортируемой или параллельно поставляемой дистрибьютором

9.1. Если вторичную упаковку лекарственного препарата не вскрывают, то следует хранить только используемый упаковочный материал, поскольку риск перепутывания продукции незначителен или отсутствует.

9.2. Если вторичную упаковку вскрывают, например, для замены картонной пачки или инструкции по применению, то отбирается один архивный образец для каждой операции процесса упаковки, так как существует риск перепутывания продукции в процессе упаковки. Предусматривается порядок, позволяющий быстро определить виновного в перепутывании, так как от этого зависит объем отзываемой продукции.

10. Контрольные и архивные образцы в случае ликвидации предприятия-производителя

10.1. В случае, если в продаже осталось большое количество серий лекарственных препаратов с не истекшим сроком годности, произведенных предприятием-производителем, который ликвидирован, либо лицензия на производство которого отозвана или аннулирована, либо срок действия лицензии на производство которого истек, 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 предпринял указанные меры, то выполнение необходимых

действий передается другому производителю. Держатель регистрационного удостоверения несет ответственность за такую передачу функций и за представление всей необходимой информации уполномоченному органу. Кроме того, он согласовывает с уполномоченным органом страны, где находится серия с не истекшим сроком годности, достаточность мер по хранению контрольных и архивных образцов.

Термины и определения

Приведенные в данном разделе определения применяют к терминам, которые используются в настоящем Стандарте. Эти термины могут иметь другие значения вне контекста настоящего Стандарта.

Баланс - соотношение между количеством продукции или материалов, произведенных или использованных теоретически и фактически, принимая во внимание обычную вариабельность.

Баллон - контейнер, предназначенный для хранения газа под высоким давлением.

Банк клеток - 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 - 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^{0}С или ниже.

Рабочий банк клеток - 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 ^{0}С или ниже.

Биологические агенты - микроорганизмы, включая полученные методами генной инженерии, клеточные культуры и эндопаразиты, как патогенные, так и непатогенные.

Биореактор - 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 - действия, которые в соответствии с настоящим Стандартом доказывают, что определенная методика, процесс, оборудование, сырье, деятельность или система действительно приводят к ожидаемым результатам.

Возврат - отправка назад производителю или дистрибьютору лекарственного препарата независимо от наличия дефекта.

Воздушный шлюз - 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 или готовый продукт - лекарственный препарат, который прошел все стадии технологического процесса, включая укладку в окончательную упаковку.

Запись – описание приведено в главе 4 части I настоящего Стандарта.

Изолированная зона - зона, построенная, эксплуатируемая и оборудованная соответствующими системами обработки и фильтрации воздуха таким образом, чтобы предотвратить контаминацию производственной среды биологическими агентами изнутри зоны.

Изоляция - действия по ограничению распространения биологических агентов или других контаминантов за пределы определенного пространства.

Первичная изоляция - 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 - 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 - зараженный посторонними биологическими агентами и, следовательно, способный к распространению инфекции.

Исходные материалы - любое вещество, используемое при производстве лекарственного препарата, за исключением упаковочных материалов.

Калибровка - ряд операций, проводимых при определенных условиях, посредством которых устанавливают соотношение между значениями, регистрируемыми контрольно-измерительными приборами либо системами, или измеренными значениями характеристик материалов и значениями соответствующих известных величин для стандартных образцов.

Карантин - 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 - 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 - клеточная масса, полученная в результате выращивания in vitro клеток, изолированных от многоклеточных организмов.

Коллектор - устройство или оборудование, позволяющее одновременно наполнять газом несколько баллонов или контейнеров из одного источника.

Компьютеризированная система - система, включающая ввод данных, их электронную обработку и выдачу информации, используемая либо для документального оформления, либо для автоматического управления.

Контролируемая зона - зона, построенная и эксплуатируемая таким образом, чтобы контролировать возможную контаминацию и случайное распространение живых организмов. Для этого может использоваться система воздухоподготовки, приблизительно соответствующая классу D. Степень осуществляемого контроля зависит от природы организма, используемого в процессе. Как минимум, контролируемая зона эксплуатируется при отрицательном давлении по отношению к смежным помещениям, что позволяет эффективно устранять незначительные количества находящихся в воздухе источников контаминации.

Контроль в процессе производства - 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 - описано в пункте 1.4 главы 1 части I настоящего Стандарта.

Криогенный сосуд - контейнер, предназначенный для хранения сжиженного газа при сверхнизких температурах.

Лекарственное растительное сырье - свежие или высушенные растения, грибы или лишайники либо их части, цельные или измельченные, используемые для производства лекарственных средств.

Лекарственное средство - 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 - 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: помещений, оборудования, воздуха рабочей зоны, технологической среды, персонала для определения и (или) предсказания момента перехода в предельное состояние на основе сравнения измеренных параметров с заданными значениями.

Нерасфасованная продукция - любая продукция, прошедшая все стадии технологического процесса за исключением окончательной упаковки.

Номер серии; номер партии - отличительная комбинация цифр, букв и (или) символов, которая идентифицирует серию или партию и на основании которых прослеживается история ее производства и реализации.

Перекрестная контаминация - загрязнение исходного сырья или продукции другим исходным сырьем или другой продукцией.

Переработка - 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 - введение произведенной ранее серии продукции требуемого качества или ее части в другую серию продукции на определенной стадии производства.

Система посевной культуры - система, в соответствии с которой последовательные серии продукции производят из одной и той же главной посевной культуры при определенном количестве пересевов или 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 оформляются документально.

Главная посевная культура - 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 70YC или ниже, в лиофилизированном виде - при известной температуре, обеспечивающей стабильность.

Рабочая посевная культура - 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 - организация, осуществляющая деятельность по производству лекарственных средств.

Производство - 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 - частично обработанное исходное сырье, которое должно пройти последующие стадии производства прежде, чем оно станет нерасфасованной продукцией.

Процедура - 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 - любое лекарственное средство, которое в готовом для применения виде содержит один или несколько радионуклидов или радиоактивных изотопов, введенных в него в медицинских целях.

Серия, партия - 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 или обеспечивать ее.

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 - газы, которые при стандартных температуре и давлении наполнения находятся в баллоне в сжиженном виде.

Система - регулируемая модель взаимосвязанных действий и технических средств, объединенных для создания организованного целого.

Спецификация – описано в главе 4 части I настоящего Стандарта.

Стерильность - отсутствие живых организмов. Требования к проведению контроля стерильности приведены в соответствующей Фармакопее.

Тара – элемент упаковки, предназначенный для размещения продукции.

Технологический процесс - все операции, связанные с производством лекарственного средства, начинающиеся с приемки исходного сырья, продолжающиеся обработкой и упаковкой и завершающиеся получением готовой продукции.

Упаковка - все операции, включая фасовку и маркировку, которые необходимо пройти нерасфасованной продукции, чтобы стать готовой продукцией.

Наполнение стерильной продукции не следует рассматривать как часть процесса упаковки, поскольку в первичные упаковки продукция дозируется, но окончательно не упаковывается.

Упаковочный материал - 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 - 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 приведены в Приложении 1 к настоящему Стандарту.

Чистая или изолированная зона - зона, построенная и эксплуатируемая таким образом, что она одновременно является чистой и изолированной зоной.

Экзотический организм - биологический агент, вызывающий заболевание, отсутствующее в данной стране или географической зоне, либо являющийся объектом профилактических мер или программы по его устранению в данной стране или географической зоне

Приложение 4
к приказу Министра здравоохранения
и социальной защиты
Республики Казахстан
от 27 мая 2015 года № 392

Стандарт
надлежащей дистрибьюторской практики (GDP)

Общие положения

1. Стандарт надлежащей дистрибьюторской практики (GDP) (далее – Стандарт) лекарственных средств является частью системы обеспечения качества и устанавливает правила в отношении хранения, транспортирования и дистрибьюции лекарственных средств и гарантирует, что лекарственные средства постоянно контролируют по показателям качества, соответствующим ее назначению.

2. Настоящий Стандарт устанавливают единые требования к дистрибьюции лекарственных средств и распространяются на дистрибьюторов лекарственных средств, включая

организации производители, независимо от ведомственной принадлежности и формы собственности, и направлены на соблюдение надлежащих условий хранения, транспортирования и распространения, необходимых для обеспечения качества, безопасности и эффективности лекарственных средств по всей цепи поставок, а также предотвращения риска проникновения фальсифицированных лекарственных средств в цепь поставок.

3. Соблюдение требований настоящего Стандарта обеспечит контроль цепи поставок и позволит сохранить качество и целостность лекарственных средств.

Термины и определения

4. В настоящем Стандарте используются следующие термины и определения:

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 или нет;

3) дистрибьюция – деятельность, связанная с закупом (приобретением), хранением, ввозом (импортом), вывозом (экспортом), реализацией (за исключением реализации населению) без ограничения объемов, транспортированием и уничтожением лекарственных средств;

4) дистрибьютор – организация оптовой реализации, имеющая разрешительный документ на дистрибуцию, в том числе хранение и транспортировку лекарственных средств и осуществляющий соответствующую деятельность по их дистрибуции;

5) зона – помещение или часть помещений, специально предназначенных для выполнения различных функций;

6) качество – совокупность свойств и характеристик лекарственного средства, влияющих на его способность действовать по 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 розничную реализацию или отпуск населению лекарственных средств, включая организации, осуществляющие медицинскую деятельность;

9) обеспечение качества лекарственных средств – совокупность всех организационных мероприятий, предпринятых 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 поставок лекарственных средств ненадлежащего качества или при выявлении серьезных нежелательных реакций, которое может быть инициировано изготовителем, импортером, дистрибьютором, поставщиком или уполномоченным органом;

12) оценка риска – сравнение предполагаемого риска с данными критериями риска с использованием количественной и качественной определенностью значимости риска;

13) перепутывание – смешение нескольких видов, разных серий/партий лекарственных средств или подмена одного вида продукции другими при хранении, транспортировании, реализации;

14) **руководство по качеству** – документ, содержащий политику в области качества и описывающий систему качества организации, охватывающий всю деятельность организации или только ее часть;

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, реализации лекарственных средств; 17) **управление качеством** – методы и виды деятельности оперативного характера, 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 и (или) производителе, а также о поставках, включая записи и документы, затрагивающие использованные каналы дистрибуции.
1.	**Управление качеством**
	1.1. Принцип 5. Дистрибьюторы создают и поддерживают систему качества, устанавливающую обязанности, процессы и принципы управления рисками в отношении осуществляемой ими деятельности. Все действия, связанные с дистрибьюцией, однозначно определяются и анализируются. Все важнейшие этапы процесса оптовой реализации, включая наиболее значимые изменения обосновываются, валидируются, если это необходимо. Функционирование системы качества регулирует и контролирует руководитель организации. Персонал организации надлежащим образом выполняет должностные обязанности, связанные с функционированием системы качества.
	1.2. Система качества 6. Система управления качеством включает в себя организационную структуру, процедуры, процессы и ресурсы, а также действия, необходимые для обеспечения того, что поставляемые лекарственные средства сохраняют свое качество и целостность и не подвергаются фальсификации в процессе хранения и (или) транспортировки. 7. Система качества полностью документируется, ее эффективность подвергается мониторингу и анализу. Все действия персонала, относящиеся к системе качества, следует описать в соответствующих письменных процедурах. Разрабатывается и поддерживается в актуальном состоянии руководство по качеству или другой аналогичный документ. 8. Руководством организации назначается уполномоченное лицо, наделенное четко определенными полномочиями и обязанностями для обеспечения внедрения и поддержания в актуальном состоянии системы качества. 9. Все части системы качества надлежащим образом обеспечиваются персоналом, наличием соответствующих помещений, оборудования и технических средств. 10. При создании, поддержании или изменении системы качества учитывается организационная структура, объем выполняемых работ и услуг и многоплановость деятельности дистрибьютора. 11. Организация имеет систему управления изменениями, которая основывается на принципах управления рисками для качества и является пропорциональной и эффективной. Все действия, связанные с обеспечением качества документируются и регистрируются, а их эффективность контролируется. 12. Система обеспечения качества гарантирует, что: 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.
	1.3. Управление деятельностью, передаваемой для выполнения другому лицу (аутсорсинг) 13. Система качества включает в себя контроль и анализ любой деятельности, переданной для выполнения другому лицу (далее – переданной на аутсорсинг) и относящейся к приобретению, 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, 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.
	1.4. Мониторинг и анализ со стороны руководства 14. Руководство организации устанавливает формализованный процесс периодического обзора системы качества, который включает: 1) оценку степени достижения целей системы качества; 2) оценку показателей эффективности, которые могут быть использованы для мониторинга эффективности процессов системы качества, таких как количество претензий, отклонений от установленных норм, эффективность корректирующих и предупреждающий действий, изменения в процессах, отзывы о деятельности, переданной на аутсорсинг, процессы самопроверки, включая анализ рисков и аудиты, результаты внешнего контроля, включая инспекции и аудиты, выявленные несоответствия, аудиты клиентов; 3) изменения в нормативных правовых актах, руководствах, а также возникновение новых ситуаций, связанных с качеством, которые оказывают влияние на систему управления качеством; 4) инновации, которые могут повысить эффективность системы качества; 5) изменения в деловой среде и поставленных целях. 15. Результаты обзора системы качества со стороны руководства своевременно документально оформляются и доводятся до сведения персонала.
	1.5. Управление рисками для качества 16. 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. 17. 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 соизмеримы уровню риска.
2.	**Персонал**
	2.1. Принцип 18. Выполнение требований надлежащей дистрибьюторской практики зависит от человеческого фактора. Дистрибьютор имеет достаточный штат квалифицированного персонала для решения всех задач, за которые отвечает организация. Каждому работнику следует знать и понимать требования GDP, свои должностные обязанности, которые документально оформляются.
	2.2. Ответственное лицо 19. Руководством дистрибьютора назначается Ответственное лицо. Ответственному лицу необходимо соответствовать квалификационным требованиям, установленным законодательством Республики Казахстан. Ответственному лицу необходимо обладать

соответствующей квалификацией, предпочтительно фармацевтическим образованием, опытом и знаниями в области надлежащей дистрибьюции.

20. Ответственное лицо выполняет свои обязанности лично и постоянно доступен для контакта. Ответственное лицо при необходимости делегирует часть своих обязанностей, но не ответственность.

21. Полномочия Ответственного лица по принятию решений в рамках своих должностных обязанностей, а также необходимые ресурсы для их выполнения определяются должностной инструкцией. Ответственное лицо наделяется четко определенными полномочиями, ресурсами и зонами ответственности, необходимыми для выполнения возложенных на него обязанностей.

22. Ответственному лицо выполняет свои обязанности таким образом, чтобы дистрибьютор мог подтвердить соблюдение надлежащей дистрибьюторской практики.

К обязанностям Ответственного лица относятся:

1) обеспечение внедрения и поддержания системы управления качеством;

2) концентрация 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 дистрибуции;

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 окончательных решений относительно возвращенных, отозванных, отклоненных, признанных некачественными, фальсифицированных лекарственных средств;

11) утверждение возвращения лекарственных средств в категорию пригодных для реализации;

12) обеспечение соблюдения любых дополнительных требований, установленных в отношении определенной продукции законодательством Республики Казахстан.

2.3. Прочий персонал

23. Дистрибьютору имеет достаточное количество квалифицированных работников, вовлеченных в дистрибьюцию лекарственных средств на всех ее этапах. Количество работников определяется объемами выполняемых работ и требованиями национального законодательства.

24. Организационная структура дистрибьютора оформляется в виде схемы и утверждается руководителем. Функции, обязанности и взаимодействие работников необходимо четко обозначить.

На работников, занимающих ключевые должности, составляются письменные должностные инструкции, в которых указываются их должностные обязанности, а также определяется порядок их замещения другими работниками.

2.4. Обучение

25. Работники, вовлеченные в деятельность по дистрибьюции лекарственных средств проходят обучение в отношении надлежащей дистрибьюторской практики, и имеют необходимую квалификацию до начала выполнения своих должностных обязанностей.

26. Работники проходят первичное и последующее обучение на основе в соответствии с выполняемыми ими обязанностями, на основании письменных процедур и программы обучения. Ответственному лицу поддерживает компетентность персонала в области GDP посредством регулярного обучения.

Дополнительное обучение включает аспекты идентификации продукции и предотвращения попадания в цепь поставок фальсифицированных лекарственных средств.

	27. Персонал, работающий с продукцией, в отношении которой установлены более жесткие условия обращения, проходят специальную подготовку. Примерами такой продукции являются огнеопасные, взрывоопасные, легковоспламеняющиеся, легкогорючие, термолабильные, радиоактивные материалы, лекарственные средства, содержащие наркотические средства, психотропные вещества и прекурсоры. Записи о проведении обучения хранятся, эффективность обучения периодически оценивается и документируется.
	2.5. 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.
3.	**Помещения и оборудование**
	3.1. Принцип 29. Дистрибьютору имеет пригодные и соответствующие помещения, оборудование для обеспечения надлежащего хранения и распространения лекарственных средств. Необходимо, чтобы помещения были чистыми, сухими, в них следует поддерживаться требуемые температурный режим и влажность.
	3.2. Помещения 30. Помещения проектируют или приспосабливают так, чтобы обеспечить соблюдение требуемых условий хранения, чтобы они были защищенными, прочными и обладали достаточной вместимостью для безопасного хранения лекарственных средств и обращения с ними. Для обеспечения точности и безопасности всех проводимых операций зоны хранения требуется надлежащая освещенность. 31. В случае, если помещение не принадлежит непосредственно дистрибьютору, данный вид работ выполняется по договору. 32. Лекарственные средства хранят 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. 33. Лекарственные средства, решение об обращении которых еще не принято, с истекшим сроком годности, возвращенные, изъятые из категории пригодных для поставки, в отношении которых есть подозрения в фальсификации, отозванные и отклоненные изолируются и помещаются на хранение в специально предназначенную зону. К данным зонам хранения применяются необходимые меры безопасности, позволяющие гарантировать, что лекарственные средства, хранящиеся в данных зонах, останутся отделенными от лекарственных средств, пригодных для дистрибуции. Данные зоны хранения следует соответствующим образом обозначить и защитить от неправомерного доступа. 34. Лекарственные средства, требующие особого обращения (например, наркотические средства, психотропные вещества и прекурсоры, яды (ядовитые вещества), другие опасные вещества) хранят в соответствующих условиях. 35. Радиофармацевтические лекарственные средства, а также другие опасные лекарственные средства, а также огнеопасные и взрывоопасные лекарственные средства (например, медицинские газы, легковоспламеняющиеся жидкости и твердые вещества) хранят в специально отведенных зонах с применением соответствующих мер безопасности и защиты от неправомерного доступа. 36. В зонах приемки и отгрузки обеспечивают защиту от воздействия погодных условий. Обеспечивается разделение зон приемки, отгрузки и хранения. Разрабатываются процедуры, определяющие порядок осуществления контроля за входящими и исходящими потоками лекарственных средств. Специально определяются и обеспечиваются соответствующим оборудованием зоны контроля, используемые для проверки полученной продукции. В зоне приемки предусматривается очистка тары. 37. Обеспечивается соответствующая охранная система, позволяющая предотвращать

неправомерное проникновение в любые помещения с контролируемым доступом. Предупредительные меры включают охранную сигнализацию с системой мониторинга и соответствующий пропускной режим. Посетители находятся в помещениях при сопровождении персонала.

38. Помещения и оборудование для хранения чистые, 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 выбирают, используют и хранят таким образом, чтобы они не явились источником контаминации.

39. Помещения проектируют и оснащают таким образом, чтобы обеспечить защиту от проникновения насекомых, грызунов или других животных. Разрабатывается программа профилактического контроля вредителей.

40. Комнаты отдыха, гардеробные комнаты, душевые и туалеты для работников надлежащим образом отделяются от зон хранения. Наличие пищевых продуктов, напитков, табачных изделий, а также лекарственных средств для личного использования в помещениях склада запрещено.

41. В наличии имеется соответствующее оборудование и процедуры для контроля за условиями хранения лекарственных средств.

К условиям хранения, требующим контроля, относятся: температура, освещенность, влажность и чистота в помещениях.

42. 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 размещают в соответствии с результатами анализа температурного картирования, в точках наиболее значительного колебания температуры.

43. Анализ температурного картирования повторяют в соответствии с результатами анализа рисков или в случаях 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 (например, наличия отопительных приборов) и оборудование для контроля температуры размещают в соответствии с результатами анализа температурного картирования .

3.3. Оборудование

44. Оборудование, оказывающее влияние на хранение и реализацию лекарственных средств, проектируют, размещают и обслуживают согласно инструкциям по его использованию (эксплуатации). Утверждается план технического обслуживания наиболее значимого для выполнения соответствующих операций оборудования.

45. Оборудование, используемое для контроля или мониторинга условий хранения лекарственных средств (средства измерения), поверяется в соответствии с законодательством Республики Казахстан и калибруется в установленные временные интервалы исходя из анализа рисков и надежности оборудования

При калибровке оборудования необходимо обеспечить прослеживаемость до национального или международного стандарта измерения.

46. Для оперативного выявления отклонений от требуемых условий хранения используют соответствующие системы сигнализации, устанавливаются уровни оповещений. Системы сигнализации периодически тестируются для обеспечения их функционирования.

47. Операции по ремонту, обслуживанию, поверке и калибровке оборудования осуществляют таким образом, чтобы качество лекарственных средств не подвергалось негативному влиянию. При необходимости создается резервный фонд пригодных оборудования и средств измерений для использования на время ремонта, обслуживания или поверки.

Операции по ремонту, обслуживанию и калибровке наиболее значимого оборудования соответствующим образом документально оформляются, документация сохраняется.

48. К наиболее значимому оборудованию следует относить: кондиционеры; холодильные

	камеры (холодильники) или устройства; охранную и пожарную сигнализацию; системы контроля доступа; вентиляционную систему; системы увлажнения и (или) осушения воздуха; термогигрометры (психрометры) или иное оборудование, используемое для регистрации температуры и влажности, а также оборудование, используемое для транспортировки.	
	3.3.1.	**Компьютеризированные системы** 49. Перед началом использования компьютеризированной системы с помощью валидации или верификации демонстрируется, что система способна получать заданные результаты точно, единообразно и воспроизводимо. 50. В наличии имеется письменное детальное описание компьютеризированной системы (включая диаграммы, если это применимо). Данная документация поддерживается в актуальном состоянии. Описание компьютеризированной системы включает в себя принципы, цели, меры безопасности, область применения и основные функциональные особенности, а также порядок использования и интерфейс для взаимодействия с другими системами. 51. Ввод данных в компьютеризированную систему или их изменение осуществляют только работники ответственные за данный вид работы. Компьютеризированная система регистрирует все изменения в системе с указанием пользователя, совершающего эти изменения. 52. Предусматриваются физические или электронные средства для защиты данных от случайного или неправомерного внесения изменений. Доступность сохраненных данных регулярно проверяется. На регулярной основе создаются резервные копии сохраненных данных. Резервные копии данных, введенных в компьютеризированную систему, хранят не менее 5 лет в изолированном и безопасном месте. 53. Устанавливаются процедуры, определяющие порядок действий в случае сбоев в работе системы или выхода ее из строя. Предусматриваются меры по восстановлению данных.
	3.3.2.	**Квалификация и валидация** 54. 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 (например, хранение, подготовка к отгрузке и упаковка) определяют на основе документально оформленного анализа рисков. 55. Оборудование и процессы соответственно квалифицируют и (или) валидируют до начала эксплуатации или после любого значительного изменения (например, в результате ремонта или технического обслуживания). Проведение валидации или квалификации оформляется отчетами, в которых обобщаются полученные результаты, а также даются объяснения выявленным отклонениям. 56. Отклонения от установленных процедур документально оформляются, разрабатываются меры, направленные на их устранение, а также на предотвращение их появления (корректирующие и предупреждающие действия). Полученные доказательства успешной валидации и приемлемости процесса или оборудования, утверждаются соответствующими работниками.
4.	**Документация**	
	4.1. Принцип 57. Надлежащая документация является неотъемлемой частью системы качества. Документация предотвращает ошибки, возникающие вследствие устного общения, и обеспечивает отслеживание соответствующих операций в процессе реализации лекарственных средств.	
	4.2. Общие требования 58. К документации относятся: письменные процедуры, инструкции, договоры, записи, отчеты, протоколы испытаний и другие данные, регистрируемые на бумажных или	

электронных носителях. Документация доступна персоналу, имеющему на это право и упорядочена.

59. Обработка персональных данных работников, лиц, направивших претензии, а также любых других физических лиц, осуществляется в соответствии с требованиями законодательства Республики Казахстан, определяющими порядок обработки, хранения персональных данных, включая передачу персональных данных третьим лицам.

60. Необходимо, чтобы документация в достаточной степени охватывала все процессы, выполняемые дистрибьютором, и являлась понятной работникам. Текст документов однозначный, не допускающий двусмысленных толкований и ошибок.

61. Процедуры утверждаются, подписываются и датируются ответственным лицом. Документация утверждается, подписывается и датируется специально назначенными лицами. Документация не может быть рукописной, в тех случаях, когда внесение рукописных записей необходимо, следует предусмотреть наличие необходимых полей.

62. Любые исправления, внесенные в документацию, датируются и подписываются; исправления вносят таким образом, чтобы сохранялась возможность прочитать первоначальные записи. Указываются причины внесения исправлений.

63. Документация хранится в течение периода, установленного законодательством Республики Казахстан, но не менее 5 лет. Персональные данные работников уничтожают или обезличивают, как только их хранение перестает требоваться для целей дистрибьюции лекарственных средств.

Каждый работник имеет оперативный доступ к документации необходимой для выполнения своих должностных обязанностей.

64. Особое внимание следует уделять использованию действующих и утвержденных в установленном порядке процедур. Содержание документа не может допускать двусмысленных толкований, четко указывается наименование документа, его цель. Документы регулярно пересматриваются и поддерживаются в актуальном состоянии. К процедурам необходимо применять контроль версий. После пересмотра документов существует система, позволяющая предотвращать непреднамеренное использование утратившей силы редакции документа. Устаревшие редакции процедур и процедуры, утратившие силу, изымаются из документооборота и архивируются.

65. Записи, относящиеся к выполнению любых действий, касающихся полученной или поставленной продукции, а также записи по оказанию брокерских услуг, например заявки, счета, товарные накладные, или другие записи в электронной или иной форме сохраняются.

66. Записи включают информацию: дату, 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.

67. Записи делают непосредственно в момент осуществления соответствующих операций.

5. Процесс дистрибьюции лекарственных средств

5.1. Принцип

68. Все действия дистрибьютора осуществляются таким образом, чтобы идентичность лекарственных средств не была утрачена и соблюдались требования, указанные на упаковке . Дистрибьютор принимает необходимые меры для минимизации риска проникновения фальсифицированных лекарственных средств в цепь реализации.

5.2. Оценка поставщиков

69. Дистрибьютор получает лекарственные средства только от организаций, получивших лицензию в порядке, установленном законодательством Республики Казахстан о разрешениях и уведомлениях.

70. Дистрибьютору, приобретающий лекарственные средства у другого дистрибьютора удостоверяется, что поставщик лекарственных средств соблюдает требования надлежащей дистрибьюторской практики и имеет лицензию на дистрибуцию, выданные в соответствии с законодательством Республики Казахстан о разрешениях и уведомлениях.

Если поставка лекарственных средств осуществляется брокером, дистрибьютор

удостоверяется, что брокер зарегистрирован в установленном порядке и отвечает требованиям главы 10 настоящих Правил.

71. Мероприятия по оценке и одобрению поставщиков выполняют до приобретения лекарственных средств. Данные мероприятия осуществляются в соответствии с процедурой, а их результаты оформляются документально и периодически проверяются.

72. При подписании договоров с новыми поставщиками организация проводит надлежащую проверку поставщика с целью установления его компетентности, надежности и соответствия установленным требованиям.

Особое внимание уделяется:

1) репутации и надежности поставщика;

2) предложениям по поставке лекарственных средств наиболее подверженных фальсификациям;

3) предложениям по поставке большой партии лекарственных средств, обычно доступных только в ограниченном количестве;

4) ценовым предложениям, не соответствующим рыночным.

5.3. Оценка заказчиков (получателей)

73. Дистрибьютор удостоверяется, что поставка лекарственных средств осуществляется только организациям, имеющим соответствующее разрешение (лицензию) или иные законные основания в соответствии с законодательством Республики Казахстан для осуществления действий, относящихся к обращению лекарственных средств.

74. К действиям по первоначальной и последующей периодической проверке выполнения требований, указанных выше, относится: получение копий соответствующих лицензий (разрешений); проверка представленных документов на интернет-сайтах соответствующих органов государственной власти на подлинность; запрос документов, подтверждающих квалификацию получателя или наличие права для осуществления действий, относящихся к обращению лекарственных средств в соответствии с законодательством Республики Казахстан .

75. Дистрибьютор отслеживает осуществляемые сделки и проводит расследования в отношении любых отклонений в цепочке реализации наркотических средств, психотропных веществ и других опасных веществ. При выявлении отклонений от прописанной процедуры реализации, которые могут означать использование лекарственных средств не по назначению , проводится расследование и о выявленных фактах уведомляется уполномоченный государственный орган.

5.4. Приемка лекарственных средств

76. Основными задачами операции по приемке являются проверка соответствия принимаемых лекарственных средств товаросопроводительной документации, проверка того, что лекарственные средства получены от утвержденного поставщика, проверка наличия видимых повреждений, которые возникли в процессе транспортировки.

77. Лекарственные средства, требующие специальных условий хранения или мер безопасности, принимаются в первую очередь и после выполнения необходимых проверочных мероприятий незамедлительно перемещаются в соответствующую зону хранения.

78. Поступающие лекарственные средства, до их помещения в зону реализации надлежащим образом обученным персоналом тщательно проверяются доказательства допуска на рынок.

5.5. Хранение

79. Лекарственные средства хранятся отдельно от других продуктов, способных оказать на нее влияние, и защищаться от вредного воздействия света, температуры, влажности и других внешних факторов. Особое внимание уделяется лекарственным средствам, требующим специальных условий хранения.

80. Транспортная тара с лекарственными средствами очищаются перед размещением их на хранение.

81. Складские операции выполняются таким образом, чтобы обеспечивать требуемые условия хранения, а также меры безопасности.

	82. Дистрибуция лекарственных средств (отгрузка) организовывается таким образом, чтобы лекарственные средства с меньшим сроком годности отгружались в первую очередь (FEFO – first expire first out). Отклонения от данного требования документируются. 83. При хранении лекарственных средств и обращении с ними принимаются меры, направленные на предотвращение рассыпания, нарушения целостности упаковки, контаминации и перепутывания. Лекарственные средства хранятся непосредственно на полу, за исключением случаев, когда упаковка специально разработана для такого хранения (например, баллоны с медицинским газом). 84. Лекарственные средства, срок годности которых истек, незамедлительно изымаются из категории пригодных для поставки либо физически (помещены в специальное помещение или зону хранения), либо с помощью электронных средств, обеспечивающих эквивалентную изоляцию. Анализ складских запасов проводится регулярно, выявленные отклонения документально оформляются, и в их отношении проводится расследование.
	5.6. Уничтожение 85. Лекарственные средства, предназначенные для уничтожения, надлежащим образом маркируются, обеспечивается отдельное хранение в помещении или зоне, доступ в которые ограничен, при этом операции с ними осуществляются в соответствии с письменными процедурами. 86. Уничтожение осуществляется в соответствии с законодательством Республики Казахстан или приемлемыми международными требованиями в отношении обращения, транспортировки и уничтожения лекарственных средств. 87. Записи об уничтожении хранятся в течение периода времени согласно СОП.
	5.7. Подготовка к отгрузке 88. Контролируется, чтобы к отгрузке были подготовлены лекарственные средства надлежащего качества. На момент подготовки к отгрузке, лекарственные средства имеют согласованные получателем и отправителем остаточный срок годности.
	5.8. Поставка 89. Поставка сопровождается документами, предусмотренными законодательством Республики Казахстан (счет-фактура, товарно-транспортная накладная международная накладная, инвойс, авиа-накладная и другие). В сопроводительных документах указывается : дата, наименование лекарственного средства номер серии (партии), поставляемое количество, лекарственную форму, дозировку, наименование и адрес поставщика, наименование и адрес грузополучателя (фактический адрес оптового склада, если он отличается от юридического адреса), а также обеспечиваются требуемые условия транспортировки и хранения. Записи о поставке сохраняются таким образом, чтобы можно было установить фактическое местонахождение лекарственных средств.
	5.9. Экспорт 90. Организация, экспортирующая лекарственные средства, имеет лицензию для осуществления дистрибьюции лекарственных средств или лицензию на производство лекарственных средств в соответствии законодательством республики Казахстан о разрешениях и уведомлениях. 91. Настоящий Стандарт применяется к экспорту лекарственных средств в полном объеме . Экспортируемые лекарственные средства могут быть не зарегистрированы на территории Республики Казахстан. При этом организации предпринимает необходимые меры, направленные на предотвращение поступления данных лекарственных средств на рынок Республики Казахстан. При экспорте лекарственных средств организация удостоверяется, что поставка осуществляется в адрес лиц, имеющих законные основания получать лекарственные средства в соответствии с законодательством соответствующего государства для дистрибьюции лекарственных средств.
6.	**Претензии, возврат, подозрения в фальсификации и отзыв лекарственных средств из обращения**

6.1. Принципы

92. 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 уполномоченному органу.

93. Оценка возвращенных лекарственных средств осуществляется до принятия решения об их одобрении для повторной поставки. Для успешной борьбы с фальсификацией имеют согласованные действия всех участников цепи реализации.

6.2. Претензии

94. Претензии регистрируются с указанием следующей информации: даты получения претензии, наименование организации или фамилия, имя, отчество (при наличии) лица, их контактные данные (номер телефона/факса, эл. почты, адреса), наименование лекарственного средства, лекарственной формы, дозировки, номер серии (партии), объем, причина претензии и другое. При этом различают претензии в отношении качества лекарственных средств и претензии в отношении соблюдения требований и условий дистрибьюции.

95. В случае если претензия относится к качеству лекарственных средств или предполагается наличие некачественных (фальсифицированных) лекарственных средств, производитель и (или) владелец регистрационного удостоверения уведомляет об этом незамедлительно.

96. В отношении претензий по соблюдению требований и условий дистрибьюции проводится расследование с целью установления источника или причины предъявления претензии.

Для работы с претензиями назначается лицо, а также могут привлекаться другие работники дистрибьютора в необходимом количестве.

97. По результатам расследования и анализа в отношении претензий при необходимости предпринимаются соответствующие меры, включая корректирующие и предупреждающие действия , в том числе уведомление, если это необходимо уполномоченного органа.

6.3. Возвращенные лекарственные средства

98. Операции с возвращенными лекарственными средствами осуществляются в соответствии с документированными процедурами, основанными на оценке рисков, с учетом их специфики, специальных условий хранения, а также периода времени, прошедшего с момента первоначальной отгрузки. Возврат осуществляется в соответствии с законодательством Республики Казахстан и договорными обязательствами между сторонами, участвующими в возврате продукции.

99. Лекарственные средства, которые ранее были отгружены, возвращаются в категорию пригодных для поставки только в том случае, если выполнены все условия, перечисленные ниже:

1) целостность вторичной (потребительской) упаковки лекарственных средств не нарушена, отсутствуют следы повреждений; срок годности не истек, продукция не отзывалась из обращения;

2) лекарственные средства, возвращенные от получателей (покупателей), не имеющих лицензий на осуществление дистрибьюции, или от аптечных организаций, возвращаются в категорию пригодных для поставки только в том случае, если возврат был осуществлен в течение установленного периода времени;

3) получатель представил документы, подтверждающие соблюдение специальных условий хранения необходимых при транспортировке, хранении обращении с данными лекарственными средствами;

4) лекарственные средства были проверены и оценены компетентным лицом, назначенным для выполнения данных действий;

5) дистрибьютор располагает доказательствами того, что лекарственные средства были поставлены данному получателю (согласно приложенным копиям соответствующих сопроводительных документов) номер серии/партии совпадает с указанными в документах, и нет оснований полагать, что данные лекарственные средства фальсифицированы.

	100. Лекарственные средства, требующие особых температурных условий хранения, возвращаются в категорию пригодных для поставки, в случае если имеются документальные доказательства того, что они хранились и транспортировались в надлежащих условиях в течение всего прошедшего времени. 101. В случае выявления любых отклонений проводят оценку рисков, позволяющую установить сохранность лекарственных средств. Указанные доказательства включают следующие этапы: 1) поставка получателю; 2) проверка продукции (идентификация); 3) вскрытие транспортной упаковки; 4) возврат лекарственных средств в транспортную упаковку; 5) сбор и возврат лекарственных средств дистрибьютору; 6) помещение лекарственных средств в специальную зону хранения дистрибьютора. 102. Прием возвращенной продукции без документального оформления запрещается. 103. 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. 104. Похищенные лекарственные средства, которые были обнаружены, не возвращаются в категорию пригодных для поставки и не поставляются получателям.
	6.4. Фальсифицированные лекарственные средства 105. Дистрибьютор незамедлительно информирует уполномоченный орган, а также держателя (владельца) регистрационного удостоверения на фальсифицированное лекарственное средство или лекарственное средство, в отношении которого имеются подозрения в фальсификации. Данные действия закрепляются в установленных документированных процедурах. Полученная информация документально оформляется с сохранением всех исходных данных, и в ее отношении проводится расследование. 106. Фальсифицированные лекарственные средства, обнаруженные в цепи реализации, незамедлительно физически изолируются и размещаются на хранение отдельно от другой продукции в специально выделенном помещении или зоне, доступ в которые ограничен. Все операции с фальсифицированными лекарственными средствами документально оформляются, с сохранением записей.
	6.5. Отзыв из обращения 107. Эффективность действий по отзыву лекарственных средств из обращения регулярно оценивается (не реже чем один раз в год). 108. В организации существует возможности инициировать действия по отзыву и изъятию из обращения в кратчайшие сроки в любой момент времени. 109. Дистрибьютор выполняет указаниям информационного письма об отзыве из обращения , которое при необходимости утверждается уполномоченным органом. 110. Действия по отзыву и изъятию из обращения документально оформляются в момент их осуществления, документация по отзыву доступна уполномоченным органам. 111. Записи, относящиеся к дистрибьюции, доступны для лица, ответственного за отзыв и изъятие лекарственных средств из обращения, и содержат достаточную информацию о дистрибьюторах лекарственных средств, и о прямых получателях (адрес, телефонный номер и (или) номер факса, доступные в рабочие и нерабочие часы, номер серии/партии, наименование, лекарственную форму, дозировку, а также поставленное количество), включая данные в отношении экспортированных лекарственных средств и их образцов. Последовательность выполнения действий, осуществляемых при отзыве и изъятии из обращения, документально оформляется и составляется итоговый отчет.
7.	**Деятельность, передаваемая на аутсорсинг**
	7.1. Принцип 112. Любая деятельность, на которую распространяется настоящий Стандарт и переданная сторонним исполнителям (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.
	7.2. Заказчик 113. Заказчик несет ответственность за деятельность, переданную на аутсорсинг. Заказчику убеждается в компетентности исполнителя для выполнения обязательств по договору и обеспечить, посредством договора и проверок, чтобы исполнитель соблюдал требования надлежащей дистрибьюторской практики. 114. 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, связанных с деятельностью, переданной на аутсорсинг, определяется на основании анализа рисков. Сроки и условия проведения проверки согласовываются сторонами. 115. Заказчик предоставляет исполнителю всю информацию, необходимую для выполнения переданной на аутсорсинг деятельности (услуг) в соответствии со специальными требованиями, применимыми к данным лекарственным средствам, а также любыми другими применимыми требованиями. 116. Заказчик предоставляет исполнителю всю информацию, необходимую для выполнения переданных на аутсорсинг деятельности (услуг) в соответствии со специальными требованиями, применимыми к данным лекарственным средствам, а также любыми другими применимыми требованиями.
	7.3. Исполнитель 117. Исполнителю имеет помещения и оборудование, процедуры, знания и опыт, а также квалифицированный персонал для надлежащего выполнения работ по договору для заказчика. 118. Исполнитель не передает третьей стороне работы, 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 любой третьей стороной гарантирует, что информация о выполняемых работах предоставляются в соответствии с договором между заказчиком и исполнителем. 119. Исполнитель не осуществляет какие-либо действия, которые могут привести к потере качества лекарственных средств заказчика. 120. Исполнитель сообщает заказчику любую информацию, относящуюся к качеству лекарственных средств заказчика, в соответствии с условиями договора.
8.	**Самоинспекция**
	8.1. Принцип 121. Самоинспекции проводятся для контроля за внедрением и соблюдением требований надлежащей дистрибьюторской практики лекарственных средств, а также с целью разработки необходимых корректирующих мер.
	8.2. Самоинспекция 122. Разрабатывается программа проведения самоинспекций охватывающая все аспекты правил надлежащей дистрибьюторской практики, а также в соответствии требованиям законодательства, руководств и процедур, согласно утвержденному графику. 123. Самоинспекции делятся на несколько самостоятельных проверок, охватывающих отдельные стороны деятельности организации и проводятся специально назначенным квалифицированным персоналом дистрибьютора беспристрастно и тщательно. Аудиты, проводимые независимыми внешними экспертами, также допускаются, но не могут заменять самоинспекцию. 124. Результаты самоинспекций оформляются документально. В отчетах содержится вся информация, полученная в ходе инспекции. Копия отчета представляется руководству организации, а также другим соответствующим лицам. В случае выявления недостатков или отклонений выясняется их причина, а также разрабатываются и документально оформляются корректирующие и предупреждающие действия и контролируется их выполнение.

9.	**Транспортировка**
	9.1. Принцип 125. Дистрибьютор, поставляющий лекарственные средства, осуществляет их транспортировку в условиях, обеспечивающих их сохранность и целостность, защиту от воздействия факторов окружающей среды, соблюдение необходимого температурного режима (условий хранения) в процессе транспортировки, а также предотвращающих фальсификацию. 126. Независимо от способа транспортировки обеспечивается возможность подтверждения того, что качество и целостность лекарственных средств не были подвергнуты негативному воздействию в процессе транспортировки. 127. Планирование транспортировки осуществляется на основании анализа возможных рисков.
	9.2. Транспортировка 128. Требуемые условия хранения лекарственных средств соблюдаются в течение всего времени транспортировки в соответствии с указаниями производителя или информацией на упаковке. 129. В случае возникновения отклонений, таких как нарушение температурного режима или порча лекарственных средств в процессе транспортировки, информация о выявленных отклонениях сообщается отправителю и получателю. Разрабатывается и документально оформляется процедура, определяющая порядок действий при возникновении отклонений и расследовании данных фактов. 130. Организация обеспечивает, чтобы транспортные средства и оборудование, используемые для транспортировки, лекарственных средств, соответствовали целям их использования и были надлежащим образом укомплектованы для их защиты от нежелательного воздействия, которое может привести к потере качества или нарушить целостность упаковки . 131. Транспортное средство, которым осуществляется транспортировка лекарственных средств, и его оборудование содержат в чистоте и подвергают обработке с использованием моющих и дезинфицирующих средств по мере необходимости в соответствии с требованиями санитарных норм, установленных законодательством Республики Казахстан. 132. Определение потребности в контроле температуры основывают на анализе рисков, связанных с транспортировкой по выбранному маршруту. Оборудование, используемое для контроля температуры в процессе транспортировки, установленное внутри транспортного средства или в контейнере, проходит периодическое техническое обслуживание, калибровку и поверку в соответствии с законодательством Республики Казахстан. 133. При транспортировке лекарственных средств по возможности используют транспортные средства и оборудование, соответствующие целям их использования и надлежащим образом укомплектованные для защиты лекарственных средств от нежелательного воздействия, которое может привести к потере качества или нарушить целостность упаковки . 134. Если используются транспортные средства и оборудование, не соответствующие целям их использования и надлежащим образом не укомплектованные для защиты лекарственных средств от нежелательного воздействия, которое может привести к потере качества или нарушить целостность упаковки, разрабатываются документально оформленные процедуры, обеспечивающие сохранение ее качества. 135. Лекарственные средства доставляются по адресу, указанному в документах на поставку и передаются непосредственно в помещение получателя. Лекарственные средства не оставляют в каких-либо других помещениях. 136. Для организации срочных доставок в нерабочие часы назначается специализированный персонал, действующий на основании документированных процедур. 137. Транспортировка третьими лицами осуществляется на основании договора, содержащего требования, установленные в главе 7 настоящих Правил. 138. Транспортные компании уведомляются о требованиях к условиям транспортировки лекарственных средств. За соблюдение условий транспортировки лекарственных средств и

содержание транспортного средства в чистоте возлагается на владельца транспортного средства.

139. В случаях, когда транспортировка сопровождается операциями по разгрузке и обратной загрузке или включает в себя промежуточное хранение на складе временного хранения, уделяется особое внимание условиям хранения и обеспечению безопасности на складах временного хранения. К условиям хранения, которые контролируются, относятся температура, защита от влияния света, влажность и чистота в помещениях.

140. Предпринимаются меры для сокращения продолжительности временного хранения перед следующим этапом транспортировки.

9.3. Тара, упаковка и маркировка

141. Лекарственные средства транспортируются в транспортной таре, которая не оказывает негативного влияния на ее качество и обеспечивает надежную защиту от внешнего воздействия, в том числе предотвращает возможность контаминации.

142. 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.

143. Для обеспечения надлежащего обращения с лекарственными средствами и уровня безопасности на транспортной таре наносится маркировка, содержащая достаточную информацию о требованиях по ее обращению и хранению, а также о необходимых мерах предосторожности. Необходимо, чтобы информация на транспортной таре обеспечивала возможность идентификации содержимого и источник его происхождения.

9.4. Лекарственные средства, требующие особого обращения

144. При транспортировке лекарственных средств, требующих особого обращения, такие как лекарственные средства содержащие наркотические средства, психотропные вещества и их прекурсоры, яды (ядовитые вещества) подлежащие особым видам контроля в соответствии с законодательством Республики Казахстан, дистрибьютору необходимо обеспечить безопасный и защищенный от неправомерного доступа режим транспортировки в соответствии с требованиями законодательства Республики Казахстан.

145. Создаются дополнительные системы контроля в отношении поставок указанных лекарственных средств. Разрабатывается и документально оформляется процедура, определяющую порядок действий в случае их кражи. Любые случаи кражи документируются.

146. Сильнодействующие и радиоактивные лекарственные средства транспортируются в защищенных, специализированных и надежных транспортных средствах. Принимаемые меры безопасности соответствуют законодательству Республики Казахстан и международным договорам.

147. При транспортировке термолабильных лекарственных средств необходимо использовать квалифицированное оборудование (изотермическая упаковка, контейнеры или транспортные средства, обеспечивающие поддержание требуемого температурного режима) для обеспечения требуемых условий транспортировки при перемещении лекарственных средств между производителем, дистрибьютором и получателем.

148. При использовании транспортных средств, обеспечивающих поддержание требуемого температурного режима, оборудование, используемое для контроля температуры в процессе транспортировки, проходит периодическое техническое обслуживание, поверку и калибровку. Выполняется анализ температурного картирования с соблюдением условий, отражающих параметры эксплуатации, и с учетом сезонных колебаний.

149. По запросу получателя предоставляются данные, подтверждающие соблюдение температурного режима при хранении и транспортировке.

150. Хладоэлементы в изотермических контейнерах размещают таким образом, чтобы отсутствовал прямой контакт с лекарственными средствами. Персонал обучен требованиям процедур по подготовке изотермических контейнеров (с учетом сезонных особенностей), а также требованиям к повторному использованию хладоэлементов.

151. Разрабатываются меры, направленные на предотвращение повторного использования

	недостаточно охлажденных хладоэлементов. Обеспечивается надлежащая физическая изоляция между охлажденными и замороженными хладоэлементами. 152. Процесс доставки термолабильных лекарственных средств и контроля сезонных колебаний температур описывается в документированной процедуре.
10.	**Специальные положения для брокеров**
	10.1. Принцип 153. Брокером является лицо, вовлеченное в деятельность, связанную с закупками или продажей лекарственных средств, за исключением дистрибьюции, которая не включает в себя непосредственное обращение в лекарственными средствами и состоит из действий, совершаемых независимо или по поручению другого юридического или физического лица. 154. Брокер регистрируется в установленном порядке. Брокер располагает постоянным адресом и другими контактами на территории Республики Казахстан. В случае изменения контактных данных, брокер уведомляет уполномоченный орган без промедления. 155. Согласно характеру осуществляемой деятельности брокеры не закупают, поставляют или хранят лекарственные средства. Требования к помещениям, сооружениям и оборудованию к брокерам не относятся. Все остальные требования относятся к брокерам наряду с другими организациями, занимающимися дистрибьюцией лекарственных средств
	10.2. Система качества 156. Система качества брокера излагается в письменной форме, утверждается в установленном порядке и актуализируется. Система качества определяет ответственность, процессы, а также управление рисками в отношении осуществляемой деятельности. 157. Система качества предусматривает план экстренных мероприятий на случай отзыва лекарственного средства согласно запросу производителя или регуляторных органов, или выполняемого совместно с производителем или держателем регистрационного удостоверения на отзываемое лекарственное средство. В случае подозрения на фальсификацию лекарственного средства незамедлительно информируются уполномоченные органы.
	10.3. Персонал 158. Персонал, вовлеченный в выполнение действий, относящихся к брокерской деятельности, обучается требованиям применимого законодательства Республики Казахстан, а также законодательства в отношении фальсифицированных лекарственных средств.
	10.4. Документация 159. Общие положения главы 4 применимы к брокерской деятельности. Разрабатываются следующие процедуры и инструкции совместно с записями, подтверждающими их выполнение: 1) процедура по обращению с претензиями клиентов; 2) процедура по информированию регуляторные органы и владельца/держателя регистрационного удостоверения о подозрении на фальсификацию лекарственного средства; 3) процедура по отзыву; 4) процедура, обеспечивающая проверку регистрационного статуса лекарственного средства до выполнения каких-либо брокерских операций; 5) процедура по проверке наличия у поставщика лицензий (разрешения) на осуществление дистрибьюции лекарственных средств или производства лекарственных средств , а также наличие указанных лицензий у покупателей, разрешающих им поставлять лекарственные средства на территорию Республики Казахстан; 6) записи в форме товаро-сопроводительной документации или на компьютере, или в любой другой форме, относящейся к любым действиям по выполнению брокерских операций в отношении лекарственных средств сохраняются. Указанные записи содержит следующую информацию: дату, наименование лекарственного средства, количество, наименование и адрес поставщика и покупателя, номер серии, как минимум для продукции, которая может представлять угрозу для безопасности пациента. 160. Обеспечивается доступность уполномоченным органам, для целей инспектирования, срок хранения записей устанавливается в соответствии с законодательством Республики Казахстан, но не менее 5 лет.

11.	**Повторная упаковка и повторная маркировка**
	161. Повторная упаковка и повторная маркировка фармацевтической продукции ограничена в соответствии с требованиями законодательства Республики Казахстан, так как это может представлять риск для безопасности и сохранности цепи поставок. 162. Выполнение процедур переупаковки или перемаркировки производится исключительно лицами, надлежащим образом уполномоченными, и в соответствии с настоящими Правилами. 163. В случае переупаковки организациями, которые не являются производителем, эти операции эквивалентны значению идентификации и аутентификации продукции. Для безопасного удаления оригинала упаковки, на месте разрабатываются и применяются соответствующие инструкции.

Приложение 5
к приказу Министра здравоохранения
и социальной защиты
Республики Казахстан
от 27 мая 2015 года № 392

Стандарт
надлежащей аптечной практики (GPP)

1.	**Общие положения**
	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. Стандарт направлен на обеспечение населения качественными, безопасными лекарственными средствами и изделиями медицинского назначения, предоставления ему достоверной информации о лекарственном средстве, пропаганду здорового образа жизни и профилактику заболеваний, обеспечение рационального применения рецептурных лекарственных препаратов, влияние на прописывание и использование лекарственных препаратов и предоставлении информации об имевших место побочных действиях лекарственных препаратов и оказание помощи при самолечении. Положения настоящих Правил направлены на обеспечение взаимосвязи врача, пациента и фармацевта, позволяющие оптимизировать использование лекарственных средств, изделий медицинского назначения и оценить результаты лечения. Стандарт распространяется на организации, осуществляющие розничную реализацию лекарственных средств, государственные органы, осуществляющие контроль за фармацевтической деятельностью юридических и физических лиц в сфере обращения лекарственных средств, изделий медицинского назначения и медицинской техники. Аптечные организации соответствуют квалификационным требованиям, предъявляемым при лицензировании фармацевтической деятельности, связанной с розничной реализацией лекарственных средств и изделий медицинского назначения, 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 изделий медицинского назначения гарантирует и обеспечивает их надлежащее качество и квалифицированное обслуживание населения. В зависимости от содержания фармацевтические услуги подразделяются на:

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;

дополнительные: справочное, информационное, консультационное обслуживание населения и медицинских работников, работа по приему заказу товаров аптечного ассортимента по телефону, доставка лекарственных средств дополнить (безрецептурного отпуска в случае отсутствия рецепта) 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. Термины и определения

В настоящем Стандарте используются следующие термины и определения:

1) аптечная организация - организация здравоохранения, осуществляющая фармацевтическую деятельность по изготовлению и розничной реализации лекарственных средств, изделий медицинского назначения и медицинской техники;

2) диагностическое тестирование - экспресс-диагностика функциональных, физических параметров здоровья человека;

3) 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;

4) документация - совокупность документов, подтверждающих все операции, проводимые аптечной организацией;

5) рациональное использование лекарственных препаратов - применение лекарственных препаратов, в соответствии с клинической необходимостью в дозах, отвечающих индивидуальным потребностям на протяжении курса лечения;

6) самоинспекция - процесс оценки компетентным лицом (несколькими лицами) аптечной организации на соответствие выполнения требований настоящего Стандарта;

7) стандартные операционные процедуры (далее - СОП) - подробные письменные инструкции, обеспечивающие единообразие определенных функций;

8) товары аптечного ассортимента - продукция промышленного производства, предназначенная для лечебных, лечебно-профилактических, лечебно-диагностических и оздоровительных целей, распространяемая преимущественно аптечными организациями;

9) 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, изделий медицинского назначения и медицинской техники, связанная с закупом (приобретением), хранением, контролем качества, оформлением, распределением, использованием и уничтожением лекарственных средств, изделий медицинского назначения и медицинской техники, а также обеспечением их безопасности, эффективности и качества;

10) фармацевтическая услуга по оказанию гарантированного объема бесплатной медицинской помощи – деятельность субъектов в сфере обращения лекарственных средств, изделий медицинского назначения и медицинской техники, связанная с обеспечением населения лекарственными средствами, изделиями медицинского назначения и медицинской техникой, включая закуп, транспортировку, хранение, реализацию и учет;

11) фармакотерапия - лечение больного (болезни) лекарственными средствами;

12) фармацевтическое досье - конфиденциальный документ, оформленный с письменного согласия пациента, в котором отражена полная информация о пациенте: состояние здоровья , выявленные побочные действия, консультации, назначения и рекомендации врачей и провизоров по фармакотерапии, проведение фармакотерапии и ее результаты;

13) ответственное лицо за качество - лицо, ответственное за обеспечение сохранности качества, безопасности, отсутствие недопустимого риска, связанного с возможностью

	нанесения вреда жизни, здоровью человека и окружающей среде и эффективности лекарственных средств и товаров аптечного ассортимента и не относящихся к лекарственным средствам, изделиям медицинского назначения и медицинской технике в соответствии с перечнем, утверждаемым уполномоченным органом», при осуществлении деятельности аптечной организации. 14) розничная реализация лекарственных средств, изделий медицинского назначения и медицинской техники - фармацевтическая деятельность, связанная с приобретением (кроме ввоза), хранением, распределением, реализацией (кроме вывоза) конечному потребителю, уничтожением, осуществляемая аптечными организациями на основании лицензии на фармацевтическую деятельность, приложений к ней розничную реализацию лекарственных средств, изделий медицинского назначения, на изготовление лекарственных препаратов, или талона о приеме уведомления с отметкой государственного органа или центра обслуживания населения или талона в форме электронного документа на розничную реализацию изделий медицинского назначения и медицинской техники, выданных в соответствии с законодательством Республики Казахстан о разрешениях и уведомлениях.
3.	**Основные принципы и требования**
	3.1. Основными принципами являются: отпуск лекарственных средств, изделий медицинского назначения и медицинской техники надлежащего качества; предоставление достоверной и объективной информации, касающейся свойств и надлежащего применения лекарственных средств; пропаганда рационального назначения лекарственных средств и правильного их использования; партнерские, доверительные взаимоотношения с работниками здравоохранения (врачами) по вопросам фармакотерапии; надлежащее предоставление фармацевтических услуг. 3.2. Основными требованиями надлежащей аптечной практики являются: ориентация на пациента в целях сохранения здоровья человека; содействие рациональному назначению и надлежащему использованию лекарственных средств, изделий медицинского назначения и медицинской техники; ориентирование каждого элемента фармацевтической услуги на отдельную личность; соблюдение профессиональной этики и конфиденциальности; оказание качественных фармацевтических услуг; наличие квалифицированного персонала, владеющего основами фармакологии, фармакотерапии и деонтологии; наличие соответствующего оборудования, помещений и других необходимых условий, обеспечивающих надлежащее продвижение качественных лекарственных средств, изделий медицинского назначения до потребителя, включая хранение, учет и реализацию; наличие соответствующего помещения, оборудования и специальной литературы для оказания консультативной и информационной помощи населению и проведения диагностического тестирования; взаимодействие аптечной и медицинской организации, подразумевающее взаимное доверие и конфиденциальность во всех вопросах, относящихся к фармакотерапии, укреплению здоровья, профилактики заболеваний населения и фармаконадзора; обучение для систематического повышения уровня знаний персонала; наличие надлежащей документации; обеспечение мероприятий по системе закупок лекарственных средств, изделий медицинского назначения, товаров аптечного ассортимента и не относящихся к лекарственным средствам, изделиям медицинского назначения в соответствии с перечнем, утверждаемым уполномоченным органом, обнаружению и предотвращению распространения фальсифицированной фармацевтической продукции.
4.	**Пропаганда здорового образа жизни и профилактика заболеваний**

4.1. Пропаганда здорового образа жизни и профилактика заболеваний является одним из направлений выполнения требований GPP по рациональному использованию лекарственных средств, изделий медицинского назначения (включая минимизацию злоупотребления ими и неправильного их использования), санитарному просвещению населения и профилактики заболеваний.

4.2. Профилактика заболеваний заключается в принятии мер по улучшению качества жизни, уменьшению риска возникновения заболевания, выявлению симптомов заболевания на ранней стадии, предотвращению рецидивов заболевания.

4.3. Деятельность по просвещению населения и профилактике заболеваний включает в себя:

проведение конфиденциальной беседы врача-консультанта с пациентом;

консультации пациентов по вопросам профилактики заболеваний и укрепления здоровья;

выполнение требований профессиональной этики и деонтологии, направленные на интересы пациента и обязательного предоставления доврачебной и лекарственной помощи;

вовлечение персонала в специальные программы обучения, в том числе по диагностическому тестированию.

4.4. Для проведения мероприятий, нацеленных на укрепление здоровья населения и профилактику заболеваний необходимо:

взаимодействие с медицинскими организациями и участие в программах по вопросам укрепления здоровья населения и профилактике заболеваний, а также рациональному применению и назначению лекарственных средств;

проведение индивидуальных консультаций с пациентами по их просьбе;

наличие в аптеке информационных стендов о пропаганде здорового образа жизни;

предоставление населению информационных брошюр и буклетов медико-санитарного содержания по вопросам здоровья.

4.5. В случае представления медицинских консультаций по вопросам самолечения и профилактики заболеваний необходимо:

наличие оборудованного места для проведения конфиденциальной беседы с пациентом;

наличие в аптечной организации врача или соответственно обученного персонала;

наличие СОП по надлежащему информированию пациентов;

наличие необходимой справочной литературы, аудио-видеооборудования.

4.6. Информация предоставляется пациенту с соблюдением требований профессиональной этики, в доступной и понятной форме.

4.7. Для выполнения мероприятий, нацеленных на профилактику заболеваний и выявление ранних симптомов, аптечной организацией проводится диагностическое тестирование. Выполнение диагностического тестирования пациентов (отдельных физиологических параметров: тестирование на беременность, на содержание сахара в крови, температуры тела, изменение артериального давления, веса, роста) осуществляет врач или соответственно обученный персонал.

Для этого в аптечной организации необходимо:

наличие соответствующего места (помещения) для проведения тестирования;

наличие СОП по проведению тестирования;

наличие поверенного в установленном законом порядке оборудования, применяемого в процедурах проведения диагностического тестирования;

поддержание связи фармацевта с лечащим врачом при длительном лечении пациента;

соответствующая профессиональная подготовка фармацевта по предоставлению пациенту надлежащей консультации, включая направление к врачу, а также предоставление доврачебной помощи в случаях, когда это необходимо по результатам теста.

4.8. Все проводимые мероприятия документируются. Ответственность за хранение документации возлагается на лицо, ответственное за качество.

5. Обеспечение рационального применения рецептурных лекарственных препаратов

5.1. 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 с инструкцией по

медицинскому применению.

5.2. Предоставление пациенту объективной информации о лекарственных средствах, изделиях медицинского назначения доступными понятиями и советы по их применению.

5.3. Деятельность персонала по обеспечению и рациональному применению лекарственных препаратов включает в себя:

наличие достаточного количества квалифицированного персонала;

соблюдение врачом правил выписывания рецептов, правильности оформления и полноты сведений в рецепте, проверке соответствия прописанных доз возрасту больного, норм единовременного отпуска, совместимость выписанных лекарственных средств;

соблюдение технологии изготовления и обеспечение качества лекарственных препаратов;

осуществление отпуска рецептурных препаратов по рецептурным бланкам установленного образца;

возможность приобретения пациентом выписанного лекарственного препарата в соответствующие сроки и по доступной цене;

обеспечение надлежащего отпуска лекарственного препарата с соответствующей маркировкой и упаковкой;

предоставление пациенту объективной информации о лекарственных средствах, изделиях медицинского назначения доступными понятиями и советы по их применению.

5.4. Для обеспечения комплекса мероприятий, направленных на обеспечение рационального назначения и применения лекарственных препаратов фармацевту необходимо:

соответствующие знания и навыки по предоставлению достоверной информации и консультативной помощи по применению лекарственных препаратов;

систематическое повышение уровня знаний в области фармакотерапии, информации о новых лекарственных средствах, психологии общения;

достаточное количество справочно-информационной литературы по использованию лекарственного средства, изделий медицинского назначения;

взаимное сотрудничество с врачами в вопросах схемы терапевтического лечения и применения лекарственных средств, изделий медицинского назначения, злоупотребления и нерационального их использования;

обратная связь с врачами в отношении прописывания лекарственных средств.

6.	**Влияние на назначение и использование лекарственных средств**

6.1. Аптечная организация осуществляет деятельность, связанную с оказанием влияния на назначение и использование лекарственных средств, изделий медицинского назначения, направленную на сотрудничество врача и фармацевта в системе обеспечения качества фармакотерапии пациенту.

6.2. Сотрудничество врача и фармацевта направлено на:

назначение врачом лекарственных средств, включая правильность оформления и полноту сведений в рецепте;

выписывание рецептов в соответствии с установленными правилами;

разработку схемы фармакотерапии;

рациональность выбора лекарственных средств для достижения максимального терапевтического эффекта и минимальными проявлениями побочных воздействий при их применении;

контроль за течением и результатами фармакотерапии;

оценку данных по использованию лекарственных средств в медицинской и фармацевтической практике;

оценку и предложения по эффективности рекламной информации о лекарственных средствах, изделиях медицинского назначения и медицинской техники;

использование специальных образовательных программ для специалистов здравоохранения ;

наличие справочных изданий, доступных для фармацевта и врача;

обеспечение конфиденциальности данных, касающихся пациентов.

6.3. Основной формой сотрудничества врача и фармацевта является совместная разработка программ:

по выбору лекарственных средств;
по рациональной фармакотерапии;
по мониторингу фармакотерапии.

6.4. Критериями выбора лекарственных средств для пациента являются следующие потребительские свойства:
эффективность;
безопасность;
надежность;
ценовая доступность;
удобство и комфортность приема.

6.5. Фармацевт предоставляет врачу информацию об имеющемся ассортименте лекарственных средств, изделий медицинского на рынке, в данной аптечной организации, о ценах, свойствах и другое.

6.6. Разработка фармакотерапевтической программы предусматривает формирование схемы лекарственного лечения с учетом возможных альтернатив, обусловленных возможным наличием противопоказаний, побочных действий, особенностями питания и другими условиями.

6.7. Работа по рациональному назначению и эффективному использованию лекарственных средств, изделий медицинского назначения отражается в фармацевтическом досье пациента. Фармацевтическое досье оформляется и ведется только с письменного согласия пациента, при условии полной конфиденциальности и невозможности доступа к досье посторонних лиц.

6.8. Сотрудничество врача и фармацевта позволит улучшить качество фармакотерапии, уменьшить число врачебных и фармацевтических ошибок, упорядочить информацию о побочных действиях лекарственных средств.

6.9. Допустимыми формами сотрудничества являются также: обсуждение вариантов корректировки фармакотерапии, совместное проведение фармакоэкономического анализа, участие в работе совещаний, конференций, терапевтических комиссий, формулярных комитетах.

6.10. Руководителем аптечной организации назначается ответственное лицо за организацию и проведение мониторинга побочных действий лекарственных средств.

6.11. 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.

6.12. 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.

6.13. Сообщению подлежат все случаи выявления побочной реакции при осуществлении фармакотерапии.

6.14. Мониторингом побочных действий лекарственных средств является комплекс мероприятий, направленный на выявление, сбор, оценку и анализ сообщений о побочных действиях лекарственных средств.

7. Самолечение

7.1. 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.

7.2. Для осуществления деятельности, связанной с самолечением, фармацевту необходимо:

соответствующая профессиональная подготовка по предоставлению пациенту надлежащих рекомендаций, относительно применения эффективных и безопасных безрецептурных лекарственных средств, при необходимости, включая направление к врачу, оказывать

	неотложную медицинскую помощь населению в экстренных в соответствии перечнем лекарственных средств утвержденным уполномоченным органом в области здравоохранения входящим в аптечку первой помощи; включение в программы обучения фармацевтов вопросов самолечения и консультирования; участие в программах по выбору препаратов для самолечения и консультирования; наличие специальной справочной литературы; наличие перечня лекарственных препаратов, отпускаемых без рецепта; наличие СОП по вопросам самолечения; знание симптомов и недомоганий, излечивающихся самостоятельно; получение консультаций по вопросам самопомощи и самопрофилактики; наличие информационных материалов (брошюр, буклетов) для посетителей аптеки по самолечению. 7.3. Деятельность аптечной организации, связанная с самолечением, состоит из следующих мероприятий: предоставление лекарственной помощи с учетом симптомов и состояний, подлежащих самостоятельному лечению; консультации пациента по применению безрецептурных лекарственных препаратов по просьбе или необходимости по самостоятельному приему лекарственных препаратов, направление к врачу, рекомендации по лекарственному взаимодействию с другими лекарственными препаратами; консультации по использованию изделий медицинского назначения, предметов ухода, диагностических средств, средств для ухода за кожей, пищевых добавок, вспомогательных средств и устройств при самолечении, и не относящихся к лекарственным средствам, изделиям медицинского назначения и медицинской технике в соответствии с перечнем, утверждаемым уполномоченным органом; проведение фармацевтом дополнить оценки симптомов пациента о возможной принадлежности пациента к группе риска, наличие каких симптомов, продолжительности недомоганий, какие меры принимались при недомогании, направление к врачу, при необходимости рекомендация безрецептурных лекарственных препаратов; информировании врача о случаях возникновения осложнений при назначении безрецептурных лекарственных препаратов у конкретного пациента. 7.4. При рекомендации безрецептурных лекарственных средств фармацевт: использует профессиональный опыт при выборе безрецептурных лекарственных препаратов с учетом их эффективности, безопасности и качества; доступно информирует пациента о данном препарате относительно его действия, способа применения, продолжительности лечения, возможных побочных действий, противопоказаний и сочетаемости с другими лекарственными средствами; предупреждает пациента о необходимости обращения к врачу, в случае возникновения повторных симптомов побочных действий.
8.	**Помещения и оборудование**
	8.1. Аптечные организации по характеру деятельности 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 органом по сертификации лекарственных средств или аккредитованной испытательной лаборатории, 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, изделий медицинского назначения, других товаров аптечного ассортимента населению и не относящихся к лекарственным средствам, изделиям медицинского назначения и медицинской технике 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, изделий медицинского назначения, товаров аптечного ассортимента и не относящихся к лекарственным средствам, изделиям медицинского назначения и медицинской технике в соответствии с перечнем, утверждаемым уполномоченным органом;

3) аптеку медицинской организации (больничная, межбольничная) с правом изготовления лекарственных препаратов и обеспечения лекарственными средства.

8.2. Аптека розничной реализации подразделяется на:

1) аптеку с правом изготовления лекарственных средств (далее - аптека с правом изготовления);

2) аптеку готовых лекарственных препаратов.

8.3. 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 безрецептурных лекарственных препаратов;

4) отдел реализации изделий медицинского назначения и товаров аптечного ассортимента разрешенных к отпуску из аптеки.

8.4. Аптека готовых лекарственных препаратов имеет в своей структуре следующие отделы:

1) отдел реализации лекарственных препаратов отпускаемых по рецептам врача;

2) отдел реализации безрецептурных лекарственных препаратов;

3) отдел реализации изделий медицинского назначения и товаров аптечного ассортимента, разрешенных к отпуску из аптеки.

8.5. Допускается совмещать отдел реализации безрецептурных лекарственных препаратов с отделом реализации изделий медицинского назначения и товаров аптечного ассортимента, разрешенных к отпуску из аптеки.

8.6. Аптечная организация располагает необходимыми помещениями, оборудованием и инвентарем, обеспечивающими сохранность качества и безопасности лекарственных средств, изделий медицинского назначения при их хранении и реализации.

8.7. 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.

8.8. На площадях аптечных организаций не допускается размещение подразделений, функционально не связанных с указанными в лицензиях видами деятельности.

8.9. Аптечная организация имеет вывеску с указанием вида аптечной организации (в соответствии с лицензией на фармацевтическую деятельность) на государственном и русском языках, указанием организационно-правовой формы (в соответствии с правоустанавливающими документами), фирменного наименования организации, а также информацию о телефонах дежурных аптек.

8.10. 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.

8.11. Аптечные организации имеют системы электроснабжения, отопления, водоснабжения , кондиционирования, вентиляции, канализации в соответствии с требованиями санитарных правил.

8.12. Общая площадь административно-бытовых помещений аптечных организаций зависит от численности персонала и соответствует действующим нормам и правилам.

8.13. все приборы, аппараты, используемые в аптечной организации, имеют технические паспорта, хранящиеся в течение всего времени эксплуатации. поверка приборов, аппаратов проводится один раз в год в соответствии с подпунктом 18) статьи 1 Закона Республики Казахстан от 7 июня 2000 года «Об обеспечении единства измерений».

8.14 Помещения хранения лекарственных средств, изделий медицинского назначения и

	товаров аптечного ассортимента оснащаются приборами для регистрации параметров воздуха (термометрами, гигрометрами или психрометрами). Контролирующие приборы поверяются.
9.	**Прием, хранение и реализация**
	9.1. В аптечной организации предусматривается отдельное помещение или специально оборудованное рабочее место для приемки товара, обеспечивающее сохранение его качества и количества и не допускающее порчи и смешения с другой однородной продукцией. 9.2. Аптечная организация получает лекарственные средства и изделия медицинского назначения из организации, имеющей лицензию на оптовую реализацию в соответствии с законодательством Республики Казахстан о разрешениях и уведомлениях. 9.3. Приемка лекарственных средств, изделий медицинского назначения и товаров аптечного ассортимента производится по количеству, качеству, комплектности, целостности тары, упаковки, наличия маркировки, наличие инструкции по медицинскому применению лекарственного средства, изделия медицинского назначения на государственном и русском языках, и включает следующие этапы: проверка сопроводительной документации, характеризующей партию продукции (товаротранспортная накладная, счет-фактура, документ подтверждающий качество продукции , санитарно-гигиеническое заключение; проверка соответствия серии лекарственного средства с серией указанной в сопроводительной документации; визуальная проверка поступившей продукции (бой, брак); проверка на соответствие маркировки лекарственных средств, изделий медицинского назначения упаковки в соответствии с правилами, утверждаемыми уполномоченным органом в соответствии с пунктом 2 статьи 75 Кодекса Республики Казахстан от 18 сентября 2009 года «О здоровье народа и системе здравоохранения»; проверка соблюдения условий транспортировки. 9.4. При приемке изделий медицинского назначения в сопроводительном документе на каждое наименование сверяют модель (марку, модификацию), партию (серию) сведения необходимые для идентификации изделия медицинского назначения и медицинской техники, указанные оптовым поставщиком в сопроводительных документах). 9.5. Изделия медицинского назначения поступают в обращение с маркировкой, нанесенной непосредственно на изделие медицинского назначения, и (или) на потребительскую упаковку, и с инструкцией по медицинскому применению на изделие медицинского назначения и медицинскую технику. 9.6. Результаты приема продукции документируются. 9.7. 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. 9.8. Не подлежат приемке лекарственные средства, изделия медицинского назначения, медицинская техника и товары аптечного ассортимента, с истекшим сроком годности, а также не соответствующие установленным требованиям к их качеству. 9.9. Лекарственные средства, изделия медицинского назначения и медицинская техника, 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, возврату поставщику или уничтожению в установленном законодательством порядке и имеют сигнальный ярлык: «На ответственном хранении. Хранить до принятия решения». 9.10. После проведения процедуры приемки, продукция приходуется и разрешается к реализации. 9.11. Лекарственные средства, изделия медицинского назначения, медицинская техника, товары аптечного ассортимента и не относящихся к лекарственным средствам, изделиям медицинского назначения и медицинской технике в соответствии с перечнем, утверждаемым

	уполномоченным органом, хранятся в условиях, обеспечивающих сохранение их безопасности и качества. 9.12. В аптечной организации предусматриваются меры по исключению случаев хищения, повреждения (разливания, рассыпания, боя) и их контаминации. 9.13. При отпуске лекарственного препарата по рецепту врача фармацевт проводит оценку его соответствия установленным требованиям выписывания и таксирует его на отпускаемый лекарственный препарат. 9.14. Замена, выписанного в рецепте лекарственного средства на его синоним (генерическую форму), производится с согласия пациента и/или по согласованию с врачом, при этом на обороте рецепта следует указать торговое наименование отпущенного лекарственного средства, поставить подпись и дату отпуска. 9.15. Аптечные организации отпускают лекарственные средства только в готовом для употребления виде и количествах, необходимых для выполнения врачебных назначений. 9.16. 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. 9.17. Аптечные организации не принимают от физических лиц лекарственные средства, приобретенные ими ранее. 9.18. Реализуемые из аптечных организаций лекарственные средства, изделия медицинского назначения имеют инструкцию по применению (аннотацию-вкладыш) на государственном и русском языках, утвержденную государственным органом, реализуемые средства измерений медицинского назначения имеют сведения о их поверке, в виде оттиска клейма или сертификатов (свидетельств) о поверке. 9.19 Пациенту по его просьбе представляется дополнительная информация о приобретаемом лекарственном препарате, об имеющихся в аптечной организации синонимах (генерических формах), аналогах и их ценах. 9.20. 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 медицинского назначения фармацевт информирует пациента о правилах применения. Ответы специалиста являются аргументированными, грамотными, с соблюдением требований профессиональной этики.
10.	**Персонал**
	10.1. 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 законодательства Республики Казахстан о разрешениях и уведомлениях. 10.2. Ответственное лицо за качество, имеет высшее фармацевтическое образование и практический опыт работы. 10.3. 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, проводить мероприятия по обеспечению качества лекарственных средств, которые заключаются в проведении предупредительных мероприятий, осуществлении приемочного контроля, сертификации продукции. 10.4. Предупредительные мероприятия заключаются в: соблюдении санитарных правил и норм, противоэпидемического режима; соблюдении правил и сроков хранения лекарственных средств;

	обеспечении исправности и точности весо-измерительных приборов; соблюдении врачами правил выписывания рецептов; соблюдении технологии изготовления лекарственных форм, соответствия прописанных доз , норм единовременного отпуска и другое; учете лекарственных средств с ограниченным сроком годности. 10.5. Приемочный контроль заключается в идентификации лекарственных средств по показателям «Упаковка», «Маркировка», «Описание» в соответствии с действующими нормативными документами. 10.6. 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 и иметь соответствующие полномочия для их выполнения. 10.7. Все сотрудники знают и выполняют принципы и требования GPP, проходят последующее повышение квалификации. 10.8. В процессе своей деятельности специалисты аптечной организации соблюдают нормы фармацевтической этики и деонтологии. 10.9. Все сотрудники обеспечиваются достаточным количеством санитарно-гигиенической и специальной одежды и обуви, проходят медицинское обследование в соответствии с установленным законодательством порядке.
11.	**Стандартные операционные процедуры**
	11.1. На все виды работ, влияющих на качество лекарственных средств, изделий медицинского назначения, а также качество деятельности аптечной организации в целом, составляются СОП. 11.2. СОП разрабатывается на: получение и проверку поставок продукции, безопасное хранение лекарственных средств, изделий медицинского назначения и товаров аптечного ассортимента, очистку (обработку) оборудования и уборку помещений (включая борьбу с паразитами), регистрацию параметров условий хранения, применения и содержания применяемых средств измерений, ведение и хранение документов, в том числе документов учета лекарственных препаратов, заказов, возврата, фармацевтического досье, документов мониторинга побочных действий, проведение обучения персонала. 11.3. СОП датируются и подписываются лицом, ответственным за качество и утверждены руководителем аптечной организации.
12.	**Документация**
	12.1. Форма и содержание документации, в зависимости от ее категории и вида, регламентируется руководителем организации. 12.2. Хранение документов осуществляется на бумажных и (или) на электронных (магнитных) носителях. 12.3. Система документации аптечной организации обеспечивает: полную регламентацию выполняемых функций аптечной организации; доступность к соответствующей документации сотрудниками; однозначное толкование требований, изложенных в документах; своевременный пересмотр документации аптечной организации. 12.4. Документы доступны государственным органам для проверок в течение сроков, установленных Законом «О государственом контроле и надзоре». Документация представляется по запросу государственного органа в полном объеме. 12,5. Документы хранятся в условиях, обеспечивающих их сохранность, в течение сроков прописанных в СОП.
13.	**Самоинспекция**
	13.1. Аптечной организацией регулярно проводятся самоинспекции (внутренние проверки) на соответствие требованиям действующего законодательства Республики Казахстан и настоящих Правил.

	13.2. Самоинспекция проводится с целью выявления недостатков по выполнению требований действующего законодательства по фармацевтической деятельности и надлежащей аптечной практики и вынесения рекомендаций проведения корректирующих действий. 13.3. Самоинспекция проводится лицом или независимой группой из числа сотрудников данной аптечной организации, независимыми от лиц, непосредственно осуществляющих проверяемую деятельность. В обязанности группы входят объективная оценка выполнения требований GPP (и контроль за осуществлением корректирующих и предупреждающих действий . 13.4. 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. 13.5. После завершения самоинспекции составляется отчет, содержащий результаты самоинспекции, оценку и заключения, проведенные во время самоинспекции и при необходимости, рекомендации корректирующих действий и доводится до сведения персонала, ответственного за проверяемый участок работы, и руководства аптечной организации. 13.6. При последующих проверках контролируется выполнение рекомендаций и их эффективность.
14.	**Система обеспечения качества в аптечной практике**
	14.1 Система обеспечения качества в аптечной практике представляет совокупность организационных мероприятий, предпринимаемых в целях гарантии соответствия качества готовых лекарственных средств, изделий медицинского назначения, медицинской техники их применению, обеспечения хранения, отпуска лекарственных средств, изделий медицинского назначения и медицинской техники, обучения персонала, ведения и хранения документации, проведения самоинспекции. 14.2. Система качества документируется, а ее эффективность контролируется. 14.3. Система обеспечения качества, предназначенная для розничной реализации лекарственных средств, изделий медицинского назначения и медицинской техники, гарантирует, что: 1) лекарственное средство, изделие медицинского назначения и медицинская техника соответствуют требованиям нормативного документа по качеству; 2) лекарственное средство, изделие медицинского назначения и медицинская техника 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, изделий медицинского назначения и медицинской техники 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. 14.4. Для осуществления системы качества имеется компетентный персонал, достаточное количество соответствующих помещений, оборудования и технических средств.

Приложение 6
к приказу Министра здравоохранения
и социальной защиты
Республики Казахстан
от 27 мая 2015 года № 392

Стандарт
надлежащей практики фармаконадзора (GVP)

1.	**1. Введение**
	Стандарт Надлежащей практики фармаконадзора Республики Казахстан (далее – Стандарт) является научным стандартом проведения фармаконадзора зарегистрированных лекарственных препаратов, докум оформления и представления результатов мониторинга безопасности лекарственных препаратов. Настоящий Стандарт разработан с целью гармонизации действующего законодательства Республики фармаконадзору с международными требованиями в этой области. Целью настоящего Стандарта является: предотвращение вреда от нежелательных реакций, возникающих в результате использования зареги лекарственных препаратов в рамках инструкции по медицинскому применению; содействие безопасному и эффективному использованию лекарственных препаратов путем предостав своевременной информации о безопасности лекарственных препаратов пациентам и медицинским работн Соблюдение требований настоящего Стандарта способствует защите прав пациентов и населения на эффективные лекарственные препараты. Настоящий Стандарт подготовлен на основе Надлежащей практики фармаконадзора Евразийского Сою требований директивы Европейского Союза 2010/84/EU от 15 декабря 2010 года, Правил по фармакона лекарственных средств для человека 726/2004, 1235/2010 Европейского парламента и Совета ЕС от 6 г. «О своде законов сообщества в отношении лекарственных препаратов для человека». Настоящий Стандарт распространяется на уполномоченный орган в сфере обращения лекарственных изделий медицинского назначения и медицинской техники (далее – уполномоченный орган), уполномоч организацию по мониторингу безопасности лекарственных средств (далее – уполномоченная организац держателя регистрационного удостоверения лекарственных препаратов, медицинские и фармацевтическ организации независимо от форм собственности, медицинских и фармацевтических работников. Настоящий Стандарт пересматривается на регулярной основе с учетом опыта его применения в Рес Казахстан и в случае изменения положений международных норм проведения фармаконадзора с внесени необходимых изменений и дополнений не реже 1 раза в 5 лет.
2.	**2. Термины и определения**
	1.1. важная отсутствующая информация – значимые пробелы в имеющихся знаниях по определенным безопасности лекарственного препарата или групп пациентов, которым назначается лекарственный пр 1.2. важный идентифицированный риск и важный потенциальный риск – идентифицированный риск ил потенциальный риск, оказывающий влияние на соотношение польза-риск лекарственного препарата или последствия для общественного здравоохранения; 1.3. валидированный сигнал – сигнал, для которого в процессе выполнения валидации и оценке п данных установлено, что имеющаяся документация достаточна для предположения о наличии новой пот причинно-следственной связи или нового аспекта известной взаимосвязи между приемом подозреваемо лекарственного препарата и развитием неблагоприятного последствия и, следовательно, определена комплекса дальнейших действий по оценке сигнала; 1.4. воздействие, связанное с родом занятий – воздействие лекарственного препарата, которому человек в результате выполнения деятельности как профессионального характера, так и не связанно профессиональной деятельностью; 1.5. дата окончания сбора данных – дата завершения сбора данных для включения в периодически безопасности; 1.6. деятельность по минимизации риска (меры по минимизации риска) – комплекс мероприятий, н на предотвращение или уменьшение вероятности возникновения нежелательной реакции, связанной с в лекарственного препарата, либо на уменьшение степени тяжести нежелательной реакции в случае ее 1.7. завершенное клиническое исследование (испытание) – испытание (исследование), по котором заключительный отчет о клиническом испытании (исследовании); 1.8. закрытый сигнал – сигнал, оценка которого завершена в отчетный период составления перио

отчета по безопасности;

1.9. идентифицированный риск – нежелательное последствие фармакотерапии, для которого получе доказательство наличия взаимосвязи с подозреваемым лекарственным препаратом;

1.10. индивидуальное сообщение о нежелательной реакции (отчет о нежелательной реакции) на ле препарат – форма и содержание отчета об одной или нескольких подозреваемых нежелательных реакци лекарственный препарат, возникающих у отдельного пациента в определенный момент времени;

1.11. источники получения индивидуальных сообщений о нежелательных реакциях лекарственного п запросу – организованные системы по сбору данных, включающие клинические исследования (испытани пострегистрационные программы персонализированного использования лекарственного препарата, друг по поддержке пациентов и мониторингу заболеваний, опросу пациентов или лечащих врачей или сбор эффективности терапии и приверженности пациентов лечению;

1.12. качество системы фармаконадзора – все характеристики системы фармаконадзора, которые, соответствии с оценкой вероятности, приводят к результатам, соответствующим целям системы фарма

1.13. клиническое исследование (испытание) – любое исследование (испытание), проводимое с уч человека в качестве субъекта для выявления или подтверждения клинических и (или) фармакологичес исследуемых препаратов и (или) выявления нежелательных реакций на исследуемые препараты, и (или всасывания, распределения, метаболизма и выведения с целью выполнения оценки безопасности и (ил эффективности;

1.14. контроль и обеспечение качества системы фармаконадзора – мониторинг, оценка, обеспечен эффективности и соответствия установленным требованиям структурных элементов и процессов систем фармаконадзора;

1.15. лекарственное средство – средства, представляющие собой или содержащие фармакологическ вещества, вступающие в контакт с организмом человека или проникающие в его органы и ткани, пред для профилактики, диагностики и лечения заболеваний, а также изменения состояния и функций орга лекарственная субстанция, лекарственное сырье, балк-продукты лекарственных средств, лекарственн

1.16. лекарственный препарат - лекарственное средство в определенной лекарственной форме;

1.17. ошибка применения лекарственного препарата – любая непреднамеренная ошибка работника с здравоохранения, пациента или потребителя в назначении, отпуске, дозировке или введении (приеме лекарственного препарата;

1.18. международная дата одобрения разрабатываемого лекарственного препарата – дата первого или авторизации) для проведения интервенционного клинического исследования (испытания) лекарств препарата в любой из стран мира;

1.19. международная дата регистрации – дата первой регистрации (одобрения к применению) в лю мира лекарственного препарата, содержащего определенное действующее вещество;

1.20. надлежащая практика фармаконадзора Республики Казахстан – руководство по осуществлению фармаконадзора в Республике Казахстан, разработанное уполномоченным органом Республики Казахста

1.21. нежелательная реакция – непреднамеренная неблагоприятная реакция организма, связанная лекарственного (исследуемого) препарата и предполагающая наличие, как минимум, возможной взаимо применением подозреваемого лекарственного (исследуемого) препарата.

1.22. Нежелательное явление – любое неблагоприятное изменение в состоянии здоровья пациента клинического исследования (испытания), которому назначался лекарственный (исследуемый) препарат от причинно-следственной связи с его применением.

1.23. неинтервенционным исследованием является исследование, которое проводится после провед государственной регистрации лекарственного препарата и назначается в рамках медицинской практик соответствии с инструкцией по медицинскому применению, утвержденной уполномоченным органом.

1.24. непредвиденная нежелательная реакция – нежелательная реакция, характер, степень тяжест которой не соответствует информации в действующей инструкции по медицинскому применению лекарст препарата или в брошюре исследователя для незарегистрированного лекарственного препарата;

1.25. неправильное применение – намеренное и ненадлежащее применение лекарственного препарат соответствует одобренному в инструкции по медицинскому применению;

1.26. злоупотребление лекарственным препаратом – постоянное или разовое чрезмерное употребле лекарственного препарата, которое сопровождается неблагоприятными физиологическими или психолог эффектами;

1.27. новый идентифицированный сигнал – сигнал, впервые идентифицированный в течение отчетно

периодического отчета по безопасности, с указаниями дальнейших действий для его оценки;

1.28. мастер-файл системы фармаконадзора – подробное описание системы фармаконадзора, примен держателем регистрационного удостоверения по отношению к данным об одном или нескольких зарегис лекарственных препаратах;

1.29. отсутствующая информация - недостаток сведений по безопасности или об особенностях при лекарственного препарата у определенных групп пациентов, которые могут являться клинически знач

1.30. отчет по безопасности разрабатываемого лекарственного препарата – формат и содержание периодического отчета по безопасности лекарственного препарата, находящегося на разработке;

1.31. передозировка – применение лекарственного препарата за один прием либо в течение дня в которое превышает рекомендуемую максимальную суточную дозу в соответствии с одобренной инструкц медицинскому применению.

1.32. периодический отчет по безопасности (далее - ПОБ) – форма и содержание отчета для пред оценки соотношения польза-риск лекарственного препарата держателем регистрационного удостоверен определенные периоды времени в течение пострегистрационного этапа;

1.33. план управления рисками – подробное описание системы управления рисками;

1.34. пострегистрационное исследование безопасности (далее -ПРИБ) – любое исследование (испы имеющее отношение к зарегистрированному лекарственному препарату, проведенное с целью определен характеристики или количественной оценки угрозы безопасности, подтверждения профиля безопасност лекарственного препарата или оценки эффективности мер по управлению рисками;

1.35. потенциальный риск – нежелательное последствие фармакотерапии, в отношении которого им основания для подозрений по наличию взаимосвязи с лекарственным препаратом, однако данная взаим надлежащим образом не была подтверждена;

1.36. потребитель – лицо, не являющееся работником системы здравоохранения, в частности, пац , друг или родственник (родитель (ребенок) пациента);

1.37. применение «вне инструкции» – намеренное применение лекарственного препарата с медицин в соответствии с инструкцией по медицинскому применению;

1.38. проблема по безопасности – важный идентифицируемый риск, важный потенциальный риск или отсутствующая информация;

1.39. продолжающееся клиническое исследование – исследование (испытание), в которое началось пациентов, либо исследование (испытание) проводится на текущий момент времени, либо завершен ан финального отчета о клиническом исследовании (испытании) не имеется;

1.40. риски, связанные с применением лекарственного препарата – любой риск, связанный с каче безопасностью или эффективностью лекарственного препарата по отношению к здоровью пациентов или или любой риск, ведущий к нежелательному воздействию на окружающую среду;

1.41. серьезная нежелательная реакция – нежелательная реакция, которая приводит к смерти, пр угрозу для жизни, требует госпитализации пациента или ее продления, приводит к стойкой либо выр нетрудоспособности или инвалидности, к врожденным аномалиям или порокам развития, требует медиц вмешательства для предотвращения развития перечисленных состояний, а также любая непреднамеренн подозреваемая передача через лекарственный препарат инфекционного агента;

1.42. сигнал – информация, поступающая от одного или нескольких источников, которая предпола новой потенциальной причинно-следственной связи или нового аспекта известной взаимосвязи между лекарственного препарата и нежелательным явлением или совокупностью взаимосвязанных нежелательн оцениваемая как достаточная для дальнейших действий по верификации сигнала.

1.43. сигнал, по которому выполняется работа – сигнал, который был выявлен до отчетного пери периодического отчета по безопасности и на дату окончания сбора данных находился в процессе оце

1.44. система качества системы фармаконадзора – организационная структура, обязанности, проц процессы и ресурсы системы фармаконадзора, включая надлежащее управление ресурсами, документаци соответствие требованиям законодательства Республики Казахстан;

1.45. система управления рисками – комплекс действий и мероприятий по фармаконадзору, направ выявление, характеристику, предотвращение или минимизацию рисков, связанных с лекарственными пр включая оценку эффективности данных мероприятий и деятельности;

1.46. система фармаконадзора – система, организуемая держателем регистрационного удостоверен уполномоченным органом для выполнения задач и обязанностей по фармаконадзору, предназначенная д безопасности лекарственных препаратов, своевременного выявления всех изменений в оценке соотнош

польза-риск лекарственных препаратов, разработки и внедрения мер по обеспечению применения лека препаратов при превышении пользы над риском;

1.47. соотношение польза-риск – оценка положительных терапевтических эффектов лекарственного отношению к рискам, связанным с его применением (понятие риска включает любой риск, связанный с безопасностью или эффективностью лекарственного препарата по отношению к здоровью пациента или

1.48. перечень основных данных по лекарственному препарату держателя регистрационного удосто документ, разработанный держателем регистрационного удостоверения, наряду с информацией о безоп содержит материал, имеющий отношение к указаниям по применению, дозировке, фармакологическим св другой информации, касающейся лекарственного препарата;

1.49. основная информация по безопасности держателя регистрационного удостоверения – вся инф имеющая отношение к безопасности лекарственного препарата и содержащаяся в перечне основных дан лекарственному препарату держателя регистрационного удостоверения, разработанная держателем рег удостоверения, и которая, по заявлению держателя регистрационного удостоверения представляется уполномоченный орган;.

1.50. спонтанное сообщение (спонтанное извещение) – добровольная передача данных работником 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 реакци принимавшего один или несколько лекарственных препаратов, и которые не были получены в ходе про клинического исследования или любого иного метода организованного сбора данных;

1.51. справочная информация по безопасности лекарственного препарата – информация, включенна информацию по безопасности держателя регистрационного удостоверения;

1.52. существенные изменения показаний к медицинскому применению – изменения показаний к при которые включают изменение разрешенного показания к применению лекарственного препарата, при ко целевая популяция существенно отличается от той, для которой первоначально было разрешено приме лекарственного препарата; включение нового нозологического показания к применению, новой возрас педиатрические показания), изменение степени тяжести показания от более тяжелого состояния к ме переход от второй линии терапии к первой линии и иные изменения, существенно влияющие на соотно польза-риск лекарственного препарата;

1.53. требования к уровню качества – характеристики системы качества, которые с определенной приводят к достижению требуемых результатов или целей;

1.54. уполномоченный орган в области здравоохранения (далее - уполномоченный орган) - госуда орган, осуществляющий руководство в области охраны здоровья граждан, медицинской и фармацевтиче медицинского и фармацевтического образования, обращения лекарственных средств, изделий медицинс назначения и медицинской техники, контроля за качеством медицинских услуг;

1.55. уполномоченная организация – организация, уполномоченная государственным органом в сфе лекарственных средств, изделий медицинского назначения и медицинской техники на осуществление м безопасности лекарственных препаратов;

1.56. фармаконадзор лекарственных средств – система наблюдения, анализа и оценки информации безопасности зарегистрированных лекарственных средств;

1.57. целевая популяция (лечение) (лечение целевой популяции) – пациенты, которым назначаетс лекарственный препарат в соответствии с одобренными показаниями к применению и противопоказания действующей редакции инструкции по медицинскому применению.

3. **2. Требования к системе качества**

2.1. Система качества

2.1.1 Система качества является неотъемлемой составляющей системы фармаконадзора. Система ка охватывает организационную структуру, область ответственности, процедуры, процессы и ресурсы си фармаконадзора. Система качества направлена на обеспечение надлежащего управления ресурсами, ко соответствия нормативным требованиям (нормам регулирования) и управления документацией.

2.1.2 Система качества предусматривает:

1) создание структуры системы и планирование интегрированных и согласованных процессов (план качества);

2) выполнение задач и обязанностей системы качества (контроль качества);

3) контроль и оценку эффективности работы структур и процессов системы качества (обеспечение
4) корректировку и улучшение структуры и процессов системы качества (улучшение качества).

2.1.3. Общими целями системы качества в системе фармаконадзора являются:

1) выполнение нормативных требований (норм регулирования) и обязанностей по фармаконадзору;

3) предотвращение нежелательных последствий применения зарегистрированных лекарственных преп

4) обеспечение применения лекарственных препаратов при превышении пользы над риском;

5) содействие защите здоровья пациентов и общественного здоровья.

2.2. Принципы надлежащей практики фармаконадзора

2.2.1. Для выполнения общих целей качества, изложенных в пункте 2.1.3., при разработке систе , а также выполнения всех задач и обязанностей используются принципы:

1) обеспечения удовлетворения требований пациентов, медицинских работников и общества в цело безопасности лекарственных препаратов;

2) обеспечения эффективного руководства по внедрению системы качества и мотивации персонала;

3) вовлечения всех сотрудников организации (предприятия) в процесс поддержки системы фармако уровне возложенных на них обязанностей;

4) вовлечения всех сотрудников организации (предприятия) в постоянный процесс повышения каче фармаконадзора;

5) организации ресурсной базы и поставленных перед системой фармаконадзора задач в форму стр процессов для обеспечения активной, соответствующей уровню риска, непрерывной работы по фармако

6) учета, рассмотрения и оценки всех имеющихся доказательных данных по соотношению польза-ри данных, оказывающих влияние на данное соотношение и применение лекарственного препарата для при дальнейших решений;

7) содействия развитию эффективного сотрудничества между разработчиками, держателем регистра удостоверения, уполномоченным органом, уполномоченной организацией, учреждениями здравоохранени , медицинскими работниками, научными организациями и другими государствами в соответствии с усл действующего законодательства.

2.3. Ответственные за систему качества

2.3.1. Обеспечение работы системы фармаконадзора в соответствии с требованиями к системе кач осуществляется всеми специалистами, выполняющими работу по организации системы качества. Органи предприятие) обеспечивает достаточное количество компетентных и обученных специалистов, имеющих соответствующую профессиональную подготовку, для выполнения требуемого объема работ по фармакон надлежащем уровне.

2.3.2. Руководство организации (предприятия) ответственен за:

1) обеспечение документирования системы качества в соответствии с настоящим Стандартом;

2) обеспечение надлежащего контроля и документирования всех изменений в системе фармаконадзо качества фармаконадзора;

3) обеспечение возможности обучения;

4) обеспечение требуемыми ресурсами (необходимыми помещениями, оборудованием);

4) выполнение регулярной оценки работы системы фармаконадзора, включая интегрированную систе с подтверждением ее эффективности. По мере необходимости реализуются требуемые корректирующие и предупреждающие мероприятия;

5) обеспечение наличия эффективного механизма реализации соответствующих мер в случае выявле профиля безопасности разрабатываемых (выпускаемых) лекарственных препаратов;

6) обеспечение своевременного выявления и принятия по мере необходимости корректирующих и пр мер в случае несоблюдения требований к качеству системы фармаконадзора;

7) обеспечение проведения регулярных аудитов системы.

2.4. Обучение персонала

2.4.1. Возможность обеспечения требуемого качества выполнения процессов по фармаконадзору и результатов непосредственно связана с наличием достаточного количества компетентного, квалифици обученного персонала.

2.4.2. Организация (предприятие) разрабатывает и выполняет план обучения специалистов по фар Обучение включает вводное обучение и последующее обучение на протяжении всего периода работы в с выполняемыми функциями и поставленными задачами. Обучение предусматривает повышение соответст профессиональных навыков, внедрение научных достижений в практику и выполняемые процедуры, обес

соответствия всех специалистов требованиям к квалификации, профессиональным навыкам, знаниям и
выполняемых процедур по фармаконадзору. Все специалисты обучаются выполнению процедур, предусмо
выявлении изменений профиля безопасности лекарственных препаратов.

2.4.3. Действующие в организации (предприятии) процессы по проведению обучения предусматрива
обеспечение контроля результатов обучения по достижению требуемого понимания и выполнения функц
фармаконадзору.

2.4.4. В организации (предприятии) обеспечивается проведение соответствующего обучения опред
аспектам фармаконадзора специалистов других подразделений, деятельность которых оказывает влиян
показатели системы фармаконадзора и выполнение функций по фармаконадзору. Указанная деятельност
но не ограничивается следующими видами: проведение клинических исследований (испытаний), работа
подготовка медицинской информации, продажа и маркетинг, подготовка регистрационных документов,
вопросы и аудит.

2.5. Средства и оборудование для фармаконадзора

2.5.1. Достижение требуемого уровня качества в осуществлении процессов фармаконадзора и полу
результатах связано и с обеспечением системы необходимыми средствами и оборудованием, использує
процессах.

2.5.2. Средства и оборудование располагаются, конструируются, адаптируются и обслуживаются в
с поставленными целями в фармаконадзоре. Средства, оборудование и их функциональные свойства, в
осуществления фармаконадзора, подлежат проверке, квалификации и (или) валидации для подтвержден
соответствия предназначенной цели. Для определения масштаба проверки, квалификации или валидаци
использовать документированную оценку риска. Этот метод управления рисками применяют в течение
эксплуатации средств и оборудования, с учетом таких факторов, как влияние на безопасность пацие
качество данных, а также сложность соответствующих средств и оборудования.

2.6. Обеспечение соответствия нормативным требованиям держателем регистрационного удостовере

2.6.1. В целях обеспечения соответствия нормативным требованиям держателем регистрационного
выполняются специальные процессы по обеспечению качества системы, целью которых является:

1) выполнение постоянного мониторинга данных по фармаконадзору, разработка и внедрение мер м
риска при определении их необходимости, надлежащая оценка данных по безопасности вне зависимост
источника их получения (со стороны пациентов, медицинских и фармацевтических работников, опубли
медицинской литературе, выявленных в ходе пострегистрационных исследований);

2) выполнение научной оценки всей информации по профилю безопасности лекарственного препарат
информацию о нежелательных реакциях, развившихся при применении не в соответствии с утвержденно
по медицинскому применению;

3) выполнение требований законодательства Республики Казахстан по представлению в уполномоче
организацию информации о нежелательных реакциях и иной информации по безопасности. С целью надл
выполнения данной функции и обеспечения качества, целостности и полноты представляемой информац
надлежащей валидации сигналов, а также исключения дублирования сообщений, разрабатываются и вне
соответствующие стандартные операционные процедуры;

4) обеспечение эффективной взаимосвязи с уполномоченным органом, уполномоченной организацией
информирование об изменениях профиля безопасности лекарственных препаратов и новых рисках, маст
системы фармаконадзора, системы управления рисками, мер минимизации риска, ПОБ, корректирующих
предупреждающих мерах, пострегистрационных исследованиях по безопасности;

5) обеспечение соответствия информации по лекарственным препаратам (инструкции по медицинско
, листка-вкладыша) современному уровню научных знаний;

6) обеспечение медицинских работников и пациентов соответствующей информацией по безопасност

2.7. Обеспечение соответствия нормативным требованиям уполномоченным органом, уполномоченной

2.7.1. Уполномоченный орган, уполномоченная организация обеспечивают соответствующую систему
качества процессов с целью осуществления:

1) оценки качества представляемых данных по фармаконадзору;

2) оценки и обработки данных по фармаконадзору в соответствии с действующим законодательство
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.

2.7.2. Независимость в выполнении деятельности по фармаконадзору определяется принятием всех уполномоченных решений только в интересах здоровья пациента и общественного здоровья.

2.8. Управление документацией

2.8.1. Система управления документацией является частью системы качества, распространяется н документы системы фармаконадзора и обеспечивает возможность поиска данных и прослеживаемость вы процедур, включая процедуры по оценке новых данных по безопасности в отношении времени выполнен принятых решений.

2.8.2. 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 фармак каждому из лекарственных препаратов, согласно применимым срокам хранения.

2.8.3. Держатель регистрационного удостоверения обеспечивает надлежащее документирование, об хранение всей информации по фармаконадзору с целью выполнения процедур репортирования, интерпре верификации данных. Держателем регистрационного удостоверения обеспечивается функционирование с прослеживаемости и последующей оценки сообщений о нежелательных реакциях.

2.8.4. Система управления документацией включает комплекс мер по обеспечению безопасности и конфиденциальности данных в целях выполнения требований по защите персональных данных пациентов соответствии с действующими требованиями законодательства. Указанные меры включают строгое огра доступа к документации и базам данных только уполномоченных лиц.

2.8.5. Система управления документацией включают процессы обеспечения защиты информации по ф от потери и разрушения.

2.9. Документация системы качества

2.9.1. Все элементы, требования и положения системы качества документируются и систематизиру соответствующим образом в форме письменных руководств и процедур (план по качеству, руководство и отчеты по качеству).

2.9.2. План по качеству определяет основные цели системы качества и процессы, которые направ достижения поставленных целей. Процедуры по качеству представляют собой описание установленного выполнения процессов и имеют форму стандартных операционных процедур и других форм рабочих инст руководств. Руководство по качеству определяет область распространения системы качества, процес качества и их взаимосвязь. Отчеты по качеству включают полученные результаты работы системы либ подтверждения выполняемой деятельности.

2.9.3. 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 про

5) индикаторы выполнения процессов, которые используются для постоянного мониторирования над выполнения функций по фармаконадзору;

6) отчеты по аудиту и последующему аудиту системы качества, включая полученные данные и резу

Документация по системе качества также включает:

1) методы мониторирования эффективности функционирования системы качества и, в частности, ее выполнения задач системы качества;

2) отчеты по результатам выполненных процедур по фармаконадзору, подтверждающие выполнение в предусмотренных этапов и действий;

3) документы и отчеты по средствам и оборудованию, включая проверку функциональных свойств, по квалификации и валидации, которые подтверждают выполнение всех стадий соответствующих требов протоколов и процедур;

4) отчеты, подтверждающие контроль отклонений от установленной системы качества, принятие ко и предупреждающих мероприятий, оценку эффективности принятых мер.

2.10. Дополнительная документация по системе качества держателя регистрационного удостоверен

В дополнение к требуемой документации по системе качества держатель регистрационного удостов документирует организационную структуру, определяющую иерархическую взаимосвязь управляющего и

контролирующего персонала, а также обязанности и функции персонала, систему управления ресурсам

2.11. Дополнительная документация по системе качества уполномоченного органа

В дополнение к требуемой документации по системе качества, уполномоченный орган документируе организационную структуру, распределение задач и ответственности всего персонала, а также опред контактные лица для обеспечения взаимодействия между уполномоченным органом, держателем регистр удостоверения и лицами, представляющими информацию по рискам, связанным с лекарственными препар

2.12. Критические процессы в фармаконадзоре

2.12.1. Критические процессы в фармаконадзоре включают:

1) непрерывный мониторинг профиля безопасности и соотношения польза-риск зарегистрированных препаратов;

2) внедрение, реализацию и оценку системы управления рисками с оценкой эффективности мер мин риска;

3) процедуры работы с индивидуальными сообщениями о нежелательных реакциях: сбор, обработка, контроль качества, получение недостающих данных, присвоение номера, классификация, выявление по сообщений, оценка и своевременное представление;

4) выявление, изучение и оценка сигналов;

5) разработка, подготовка (включая оценку данных и контроль качества), представление и оценк периодических отчетов по безопасности;

6) выполнение обязательств при вызове уполномоченным органом и представление ответов на запр уполномоченного органа, включая представление в уполномоченный орган правильной и полной информ

7) обеспечение взаимодействия между фармаконадзором и системой контроля качества лекарственн ;

8) информирование уполномоченного органа обо всех изменениях в оценке соотношения польза-рис зарегистрированных лекарственных препаратов;

9) информирование медицинских и фармацевтических работников, пациентов обо всех изменениях в соотношения польза-риск с целью обеспечения безопасного и эффективного применения лекарственных

10) обеспечение поддержания информации по лекарственному препарату, включая инструкцию по ме применению, в соответствии с современным уровнем научных медицинских знаний, включая сделанные оценке и рекомендации уполномоченного органа;

11) выполнение всех требуемых действий в случае изменения регистрационного статуса по причин профиля безопасности.

2.12.2. План обеспечения непрерывности процесса включает:

1) определение событий, которые могут существенно повлиять на персонал организации (предприя либо на структуры и процессы фармаконадзора в частности;

2) резервные системы на случай необходимости экстренного обмена информацией внутри организац предприятия), с другими организациями, распределяющими выполнение функций по фармаконадзору, с разработчиками (держателями) регистрационных удостоверений и уполномоченным органом.

2.13. Контроль функционирования и эффективности системы фармаконадзора и ее системы качества

2.13.1. Методы контроля деятельности и эффективности системы фармаконадзора включают:

1) обзор и анализ системы лицами, ответственными за управление системой;

2) аудиты;

3) контроль соответствия требованиям;

4) инспекции;

5) оценка эффективности принятых мер по минимизации риска и обеспечения безопасного и эффект применения лекарственных препаратов.

2.13.2. В целях выполнения мониторинга в организации (предприятии) заранее определяются инди которым выполняется оценка эффективности функционирования системы фармаконадзора с точки зрения системы качества.

2.13.3. Аудит системы качества, основанный на оценке риска, выполняется регулярно через опре интервалы времени с целью подтверждения соответствия установленным требованиям к качеству и опр эффективности. Аудит системы качества включает аудит системы фармакондзора, имеющей интегрирова качества. Аудит выполняется специалистами, не вовлеченными в выполнение функций и процедур, под аудиту. По результатам каждого аудита системы качества и последующего аудита составляется отчет оценке лицами, ответственными за организацию соответствующих аудируемых процессов. В случае нео

результатам аудита предпринимаются корректирующие и предупреждающие мероприятия.

2.13.4. Уполномоченный орган обеспечивает мониторинг выполнения держателем регистрационного определяемых действующим законодательством функций и обязанностей по фармаконадзору. В число ме обеспечению мониторинга входит выполнение инспектирования держателя регистрационного удостовере стороны уполномоченного органа.

2.14. Уполномоченное лицо по фармаконадзору

2.14.1. Держатель регистрационного удостоверения назначает и имеет в постоянном распоряжении уполномоченное лицо по фармаконадзору (далее - УЛФ) в Республике Казахстан, обладающее требуемо квалификацией. Держатель регистрационного удостоверения сообщает фамилию и контактную информаци уполномоченную организацию. При изменении данной информации держатель регистрационного удостове информирует уполномоченную организацию в срок, устанавливаемый действующим законодательством Ре Казахтан.

2.14.2. В каждой системе фармаконадзора обеспечивается наличие только одного УЛФ. Держатель регистрационного удостоверения, в общих или отдельных системах фармаконадзора, использует услуг или лица в состоянии выполнять функции УЛФ более чем для одной системы фармаконадзора, при усло в состоянии выполнять все свои обязанности. В дополнение к УЛФ, уполномоченная организация имее направлять запрос о назначения контактного лица по фармаконадзору, находящегося на территории Р Казахстан, подотчетного УЛФ. Контактное лицо, находящееся на территории Республики Казахстан, и действовать как УЛФ.

2.14.3. Обязанности УЛФ определяются в должностной инструкции.

2.14.4. Держателем регистрационного удостоверения предоставляются УЛФ достаточные полномочия управлению деятельностью по фармаконадзору и системой качества. Держателем регистрационного удо 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 п фармаконадзора и мастер-файлу системы фармаконадзора позволяют УЛФ вносить изменения в систему, управления рисками, а также в подготовку регулирующих действий в ответ на чрезвычайные ситуации профиля безопасности.

2.14.5. Держателем регистрационного удостоверения обеспечивается наличие всех систем и проце позволяющих УЛФ выполнять возложенные на него обязанности. С этой целью держателем регистрацион удостоверения разрабатываются механизмы, при помощи которых УЛФ обеспечивается возможностью пол необходимой информацию и доступа ко всем данным, которые ему могут потребоваться:

1) чрезвычайные ситуации по изменениям профиля безопасности и вся другая информация в отноше соотношения польза-риск лекарственных препаратов, на которые распространяется система фармакона

2) продолжающиеся и закончившиеся клинические исследования (испытания) и прочие исследования о которых знает держатель регистрационного удостоверения и которые могут иметь отношение к безо лекарственных препаратов;

3) информация из иных источников, кроме источников держателя регистрационного удостоверения, источники, с которыми держатель регистрационного удостоверения имеет контрактные договоренности

4) процедуры фармаконадзора, которые разрабатывает держатель регистрационного удостоверения уровне с целью обеспечения согласованности и соблюдения требований в пределах организации.

2.14.6. УЛФ получает информацию от руководящего персонала по результатам постоянных обзоров качества и предпринятым мерам, данные по соответствию требованиям, намеченным аудитам системы ф . УЛФ имеет полномочия инициировать аудит в случае необходимости. Руководящий персонал предоста копию плана корректирующих и предупреждающих мероприятий после каждого аудита, так чтобы УЛФ мо в принятии соответствующих корректирующих мероприятий.

2.14.7. Держателем регистрационного удостоверения обеспечивается возможность получения инфор базы данных нежелательных реакций, имеющейся в его распоряжении.

2.15. Квалификация лица, уполномоченного по фармаконадзору в Республике Казахстан

2.15.1 УЛФ имеет соответствующие теоретические и практические знания по осуществлению деятел фармаконадзору. УЛФ имеет навыки управления системами фармаконадзора, а также проведения экспер имеет доступ к проведению экспертизы в таких областях, как медицина, фармацевтические науки, а эпидемиология и биостатистика.

2.15.2. Держателем регистрационного удостоверения проводится обучение УЛФ в области своей си фармаконадзора до того как УЛФ займет должность уполномоченного лица. Обучение и его результаты

образом документируются.

2.16. Функции лица, уполномоченного по фармаконадзору в Республике Казахстан

2.16.1. Квалифицированное лицо, уполномоченное по фармаконадзору в Республике Казахстан, явл физическим лицом.

2.16.2. УЛФ, назначенное держателем регистрационного удостоверения, имеет соответствующую кв находится постоянном распоряжении держателя регистрационного удостоверения. На должность УЛФ на лицо, проживающее и работающее в Республике Казахстан. УЛФ отвечает за создание и функционирова фармаконадзора держателя регистрационного удостоверения и обладает полномочиями и ответственнос отношении мастер-файла системы фармаконадзора для обеспечения и соблюдения требований законодат Республики Казахстан.

2.16.3. В отношении лекарственных препаратов, на которые распространяется система фармаконад держателя регистрационного удостоверения, УЛФ имеет следующие обязанности:

1) выполнять обзор профиля безопасности лекарственных препаратов и чрезвычайных ситуаций по профилей безопасности;

2) владеть полной информацией об условиях и обязанностях, установленных при выдаче регистрац удостоверений и других обязательствах, имеющих отношение к безопасности или безопасному примене лекарственных препаратов;

3) владеть полной информацией о мерах по минимизации рисков;

4) принимать участие в изучении и утверждении протоколов пострегистрационных исследований бе

5) владеть полной информацией о пострегистрационных исследованиях по безопасности лекарствен препаратов, проведение которых назначено уполномоченным органом, включая результаты таких иссле

6) дополнять планы управления рисками;

7) обеспечивать выполнение функций по фармаконадзору и предоставлять в уполномоченный орган , имеющие отношение к фармаконадзору, согласно требованиям законодательства Республики Казахста настоящего Стандарта;

8) обеспечивать необходимое качество, включая точность и полноту данных по фармаконадзору, п в уполномоченный орган;

9) предоставлять полные и своевременные ответы на запросы уполномоченного органа о предостав дополнительной информации, необходимой для оценки соотношения польза-риск лекарственных препара

10) предоставлять любую информацию, имеющую отношение к оценке соотношения польза-риск в упо орган или в уполномоченную организацию;

11) оказывать помощь в подготовке уполномоченных мер в ответ на чрезвычайные ситуации безопа изменения в рекомендациях по медицинскому применению, срочные ограничения и доведение информаци пациентов и медицинских работников);

12) функционировать в качестве единого контактного лица по фармаконадзору для уполномоченног также в качестве контактного лица для инспекций по фармаконадзору с обеспечением 24-часового до

2.16.4. УЛФ осуществляет контроль функционирования всех аспектов системы фармаконадзора, вкл качества (стандартные операционные процедуры, контрактные договоренности, операции по базе данн выполнение требований системы качества, соблюдение требований к представлению данных в части по своевременности, представление периодических отчетов о безопасности, отчетов об аудитах и обуче по фармаконадзору). УЛФ располагает информацией о валидационном статусе базы данных нежелательн лекарственные препараты, включая все выявленные в ходе валидации недочеты и предпринятые коррек действия. УЛФ располагает информацией обо всех существенных изменениях, внесенных в базу данных которые могут оказать влияние на деятельность фармаконадзора).

УЛФ по мере необходимости делегирует выполнение специфических заданий (осуществление деятель качестве экспертов по безопасности определенных лекарственных препаратов), лицам с соответствую квалификацией и обучением, осуществляя при этом контроль за функционированием всей системы и пр безопасности всех лекарственных препаратов. Такое делегирование выполняемых функций надлежащим документируется.

2.17. Специфические процессы системы качества у держателя регистрационного удостоверения в Р Казахстан

2.17.1. Держатель регистрационного удостоверения разрабатывает дополнительные специальные пр системы качества с целью:

1) предоставления данных о нежелательных реакциях в государственные базы данных Республики К

пределах сроков, устанавливаемых действующим законодательством Республики Казахстан;

2) сохранения документов, в которых описана система фармаконадзора, в течение не менее 5 лет прекращения существования системы фармаконадзора, описанной в мастер-файле;

3) сохранения данных по фармаконадзору и документов, имеющих отношение к зарегистрированным препаратам в течение не менее 10 лет после прекращения действия удостоверений о государственной

4) обновления информации о лекарственных препаратах согласно последним научным знаниям, вклю профиля безопасности и соотношения польза-риск, а также рекомендациям, размещенным на веб-порта уполномоченного органа. С этой целью держатель регистрационного удостоверения постоянно осущест проверку веб-портала уполномоченного органа на предмет наличия соответствующих изменений в оцен безопасности и соотношения польза-риск, включая изменения в рекомендациях по медицинскому приме меры уполномоченного характера.

2.17.2. В течение периода сохранения документации держатель регистрационного удостоверения о восстанавливаемость документов.

2.17.3. Документы хранятся в электронном формате, при условии надлежащей валидации электронн существования договоренностей по защите системы, доступу и резервному копированию данных. В слу документов из бумажного формата в электронный, в процессе перевода гарантируется сохранение все в оригинальном формате в читаемом виде и обеспечение сохранения читаемости на протяжении всего хранения средствами, используемыми для хранения.

2.17.4. В случае поглощения другой организацией бизнеса держателя регистрационного удостовер документы передаются и сохраняются в полном объеме.

2.18. Требования к системе качества при делегировании держателем регистрационного удостовере выполняемых функций по фармаконадзору

2.18.1. Держатель регистрационного удостоверения по мере необходимости делегирует все или ча задач по фармаконадзору, включая функции УЛФ, другой организации или лицу (если к такому лицу м применены одинаковые требования, как к организации). При этом выполнение задач и обязанностей п фармаконадзору, обеспечение качества и целостности системы фармаконадзора является задачей держ регистрационного удостоверения.

2.18.2. В случае делегирования определенных задач по фармаконадзору держателем регистрационн удостоверения другой организации, держатель регистрационного удостоверения сохраняет за собой ответственность за применение эффективной системы качества исполнения данных задач. Требования фармаконадзора, определяемые надлежащей практикой фармаконадзора, также применяются к другой ор которой делегированы задачи.

2.18.3. При делегировании задач другой организации держатель регистрационного удостоверения подробное, четкое и постоянно обновляемое документальное оформление контрактных договоренностей держателем регистрационного удостоверения и другой организацией, с описанием договоренностей по делегированным задачам и ответственности каждой из сторон. Описание делегированной деятельности услуг включается в мастер-файл системы фармаконадзора. Другая организация при необходимости под проверкам по усмотрению уполномоченного органа на основании рекомендаций уполномоченной организ

2.18.4. В целях контроля выполнения контрактных договоренностей по фармаконадзору рекомендуе выполнение держателем регистрационного удостоверения регулярных аудитов организаций, которым бы делегированы функции по фармаконадзору.

2.19. Общие обязанности по фармаконадзору в рамках действующего законодательства Республики

2.19.1 Уполномоченный орган, уполномоченная организация обеспечивают выполнение задач по фар возлагаемых на них в соответствии с нормативными требованиями. С этой целью уполномоченный орга обеспечивает функционирование системы фармаконадзора, создает и применяет надлежащую эффективну качества осуществляемой деятельности по фармаконадзору.

2.19.2. Уполномоченный орган сотрудничает с уполномоченными органами других государств с цел постоянного совершенствования системы фармаконадзора и достижения высоких стандартов защиты общ здоровья.

2.19.3. Уполномоченный орган определяет контактные пункты с целью упрощения взаимодействия у организации, держателя регистрационного удостоверения и лиц, представляющих информацию по фарма

2.20. Функции уполномоченного органа, уполномоченной организации

2.20.1. Уполномоченным органом, ответственным за создание и функционирование системы фармако является государственный орган в сфере обращения лекарственных средств, изделий медицинского на

медицинской техники.

Уполномоченный орган обеспечивает внедрение системы фармаконадзора лекарственных препаратов оценки информации, касающейся соотношения польза-риск лекарственных препаратов с осуществлением безопасности каждого лекарственного препарата, зарегистрированного на территории Республики Каз

2.20.2. Уполномоченной организацией, ответственной за осуществление фармаконадзора является организация в сфере обращения лекарственных средств, изделий медицинского назначения и медицинс

Уполномоченная организация осуществляет мониторинг безопасности лекарственных препаратов, на обращении на рынке Республики Казахстан с целью непрерывной оценки соотношения польза-риск на п всего периода нахождения в обращении лекарственных препаратов, повышения безопасности пациентов 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 настоящим Стандартом.

2.20.3. Задачи и обязанности уполномоченного органа и уполномоченной организации по фармакон включают сотрудничество с международными организациями по вопросам безопасности лекарственных п внедрение мер по минимизации риска при принятии соответствующих решений.

2.20.4. Уполномоченный орган, уполномоченная организация проводят проверку осуществления дер регистрационного удостоверения фармаконадзора лекарственных препаратов на территории Республики включая инспекции систем фармаконадзора держателя регистрационного удостоверения.

2.21. Планирование готовности к фармаконадзору при экстренных ситуациях в общественном здрав

2.21.1. Системы фармаконадзора держателя регистрационного удостоверения и уполномоченного ор уполномоченной организации адаптируются к экстренным ситуациям в общественном здравоохранении. необходимости обеспечивается разработка планов готовности.

Требования фармаконадзора к экстренным ситуациям в общественном здравоохранении оценивает уп орган на индивидуальной основе. О требованиях фармаконадзора сообщают держателю регистрационног удостоверения и общественности. Уполномоченный орган обеспечивает публикацию уведомления об экс ситуациях на официальном веб-портале.

4. **3. Мастер-файл системы фармаконадзора**

3.1. Структуры и процессы

3.1.1. Мастер-файл системы фармаконадзора предназначен для описания системы фармаконадзора и документированного подтверждения ее соответствия требованиям действующего законодательства Респ Казахстан. Мастер-файл позволяет надлежащим образом осуществить планирование и выполнение аудит фармаконадзора держателем регистрационного удостоверения, а также инспектирований уполномоченны Мастер-файл включает обзор системы фармаконадзора держателя регистрационного удостоверения, что сделать ее общую оценку уполномоченными органами на регистрационном и пострегистрационном этапа

3.1.2. Составление мастер-файла и поддержание информации в нем на актуальном уровне позволяе 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 деят фармаконадзору.

3.1.3. Использование информации мастер-файла способствует оптимизации процесса надлежащего у системой, а также совершенствования системы фармаконадзора. Требования к представлению краткого системы фармаконадзора держателя регистрационного удостоверения в форме мастер-файла, а также х внесения изменений соответствующим органом облегчают планирование и эффективное проведение инсп уполномоченным органом на основании метода оценки рисков.

3.2. Регистрация и поддержание мастер-файла

3.2.1. Местонахождение

Мастер-файл системы фармаконадзора находится в пределах Республики Казахстан либо в месте вы основной деятельности по фармаконадзору, либо в месте, в котором квалифицированное лицо отвечае осуществление фармаконадзора, независимо от формата (бумажный или электронный). Уполномоченная

информируется о месте расположения мастер-файла, а также незамедлительно информируется о любых его расположении. Требуемая информация по расположению мастер-файла включает указание физическо офиса держателя регистрационного удостоверения или третьей стороны по контракту. Допускается от адреса от адреса заявителя (держателя) регистрационного удостоверения (другой офис держателя регистрационного удостоверения) или в случае выполнения основной деятельности третьей стороной При определении основного места осуществления деятельности по фармаконадзору держатель регистра удостоверения учитывает наиболее значимое местонахождение для системы фармаконадзора в целом. Д регистрационного удостоверения имеет соответствующее обоснование принятия решения о расположени мастер-файла. В ситуации, когда основная деятельность осуществляется за пределами Республики Ка невозможно определить основное местонахождение, по умолчанию местонахождением мастер-файла явля осуществления деятельности уполномоченного лица по фармаконадзору.

3.2.2. Передача обязанностей по мастер-файлу системы фармаконадзора

3.2.2.1. Передача или делегирование обязанностей и деятельности по мастер-файлу системы фарм оформляется документально и контролируется с целью подтверждения выполнения держателем регистра удостоверения своих обязанностей. Уполномоченное лица по фармаконадзору информируется об измене вносимых в мастер-файл системы фармаконадзора в целях выполнения им полномочий по внесению изме совершенствования системы. Типы изменений, о которых незамедлительно информируется уполномоченн фармаконадзору:

1) изменения в мастер-файле системы фармаконадзора или изменение его местонахождения сообщаю уполномоченный орган;

2) добавление корректирующих и (или) предупреждающих мероприятий в мастер-файл системы фарма результатам аудитов и инспекций) и управление отклонениями от процессов, указанных в системе уп качеством системы фармаконадзора;

3) изменения информации в мастер-файле, которые удовлетворяют критериям надлежащего контроля фармаконадзора (в рамках мощности системы, функционирования и соблюдения требований);

4) изменения в установленной договоренности о представлении мастер-файла системы фармаконадз уполномоченный орган.

3.2.2.2. Уполномоченное лицо по фармаконадзору обеспечивает в письменном виде подтверждение уведомления в отношении следующих изменений:

1) включение лекарственных препаратов в систему фармаконадзора, за которую отвечает уполномо фармаконадзору;

2) передача обязанностей по системе фармаконадзора уполномоченному лицу по фармаконадзору.

3.3. Описание систем фармаконадзора

В мастер-файле системы фармаконадзора описывается система фармаконадзора одного или более ле препаратов держателя регистрационного удостоверения. К разным категориям лекарственных препарат регистрационного удостоверения применяется разная система фармаконадзора. Каждая такая система отдельном мастер-файле системы фармаконадзора. Данные мастер-файлы охватывают все лекарственные держателя регистрационного удостоверения, на которые выдано удостоверение о государственной рег

1) в случае если у держателя регистрационного удостоверения функционирует более одной систем фармаконадзора (специфические системы фармаконадзора для определенных видов лекарственных препа вакцины, санитарно-гигиеническая продукция) или система фармаконадзора охватывает лекарственные более одного держателя регистрационного удостоверения, представляется один мастер-файл системы фармаконадзора, описывающий каждую систему.

2) держателем регистрационного удостоверения назначается уполномоченное лицо по фармаконадзо ответственное за создание и ведение системы фармаконадзора, описанной в мастер-файле системы фа

3) если одна система фармаконадзора используется несколькими держателями регистрационного уд каждый держатель регистрационного удостоверения обеспечивает ответственность за наличие мастер- фармаконадзора, в котором описана система фармаконадзора выпускаемой им продукции. Держатель регистрационного удостоверения имеет право делегировать через письменное соглашение (партнеру п или субподрядчику) часть или всю деятельность по фармаконадзору, за надлежащее выполнение котор ответственность держатель регистрационного удостоверения. В этом случае мастер-файл системы фар держателя регистрационного удостоверения имеет перекрестную ссылку на весь или часть мастер-фай фармаконадзора, управляемого системой стороны, которой была делегирована деятельность на основа соглашения о доступе к данной информации о системе со стороны держателя регистрационного удосто

уполномоченного органа. Держатель регистрационного удостоверения обеспечивает соответствие соде ссылочного файла системе фармаконадзора, применимой к лекарственному препарату.

4) в соответствующих случаях в приложении указывается перечень всех мастер-файлов системы фа поддерживаемых одним держателем регистрационного удостоверения. В прилагаемую информацию включа по местонахождению мастер-файла, информация об уполномоченном лице по фармаконадзору и соответс лекарственном препарате.

5) в краткой информации, представляемой в уполномоченную организацию, не указывается несколь местонахождений одного мастер-файла системы фармаконадзора.

6) при делегировании деятельности по системе фармаконадзора и ее мастер-файлу держатель реги удостоверения сохраняет за собой полную ответственность за систему фармаконадзора, представлени о расположении мастер-файла системы фармаконадзора, ведении мастер-файла системы фармаконадзора представлении в уполномоченный орган по запросу. Кроме того, предоставляются письменные соглаше описанием функций и обязанностей по мастер-файлу системы фармаконадзора, его представлению и по также осуществлению фармаконадзора согласно требованиям действующего законодательства Республик

7) при использовании системы фармаконадзора несколькими держателями регистрационного удостов рекомендуется согласование партнеров о совместном ведении соответствующих разделов в рамках сво собственных мастер-файлов в системе. О доступности мастер-файла системы фармаконадзора для всех соответствующих держателей регистрационного удостоверения и его представлении в уполномоченную указывается в письменных соглашениях. Держатель регистрационного удостоверения обязан убедиться всех соответствующих требований системы фармаконадзора, распространяемой на его продукцию.

3.4. Обязательная информация в мастер-файле системы фармаконадзора

Мастер-файл системы фармаконадзора включает соответствующие документы с описанием системы фа Содержание мастер-файла системы фармаконадзора отражает глобальную доступность информации о без лекарственных препаратов, зарегистрированных в Республике Казахстан. Содержание имеет оглавлени обеспечения возможности быстро ориентироваться в документе.

3.4.1. Раздел мастер-файла об уполномоченном лице по фармаконадзору.

Информация по уполномоченному лицу по фармаконадзору в мастер-файле включает:

1) описание обязанностей, гарантирующих наличие у уполномоченного лица по фармаконадзору соо полномочий по системе фармаконадзора с целью обеспечения, содействия и повышения уровня соответ требованиям;

2) краткое резюме с ключевой информацией по роли уполномоченного лица по фармаконадзору;

3) контактную информацию по уполномоченному лицу по фармаконадзору. Представленная контактна включает фамилию, почтовый адрес, номер телефона, факса, электронную почту и рабочий адрес упол лица;

4) информацию о применении резервных соглашений в случае отсутствия уполномоченного лица, от за фармаконадзор.

В случае делегирования определенных задач уполномоченным лицом по фармаконадзору иному испол перечень делегированных задач включается в приложения с указанием описания делегированной деяте кому она была делегирована.

5) описание квалификации уполномоченного лица по фармаконадзору и опыта, имеющего отношение деятельности по фармаконадзору.

3.4.2. Раздел мастер-файла об организационной структуре держателя регистрационного удостовер

3.4.2.1. Описание организационной структуры соответствующей системы фармаконадзора держателя регистрационного удостоверения предусматривает четкое представление о задействованной компании, отделах фармаконадзора и взаимоотношениях между организациями и структурными единицами, имеющим выполнению деятельности по фармаконадзору. В данном разделе мастер-файла отображается:

1) организационная структура держателя регистрационного удостоверения, включая указание поло уполномоченного лица по фармаконадзору в организации.

2) месторасположение, в котором осуществляется деятельность по фармаконадзору, включая сбор индивидуальных сообщений о нежелательных реакциях, ввод сообщений в базу данных по безопасности ПОБ, выявление и анализ сигналов, ведение планов управления рисками, управление проведением пре пострегистрационными исследованиями (испытаниями) и управление изменениями, вносимыми в информа безопасности лекарственного препарата.

3.4.2.2. Делегированная деятельность

3.4.2.2.1. В соответствующих случаях мастер-файл системы фармаконадзора содержит описание де
деятельности и (или) услуг по выполнению обязательств по фармаконадзору.

3.4.2.2.2. Информация в разделе включает подтверждение взаимосвязи с другими организационным
, а именно соглашения о совместном маркетинге и привлечении подрядчиков к деятельности по фарма
Предоставляется описание местонахождения и структуры контрактов и соглашений по выполнению деят
фармаконадзору. Такое описание представляется в форме перечня (таблицы): участвующие стороны, п
себя обязательства, соответствующий лекарственный препарат и территории. Перечень структурирует
видов организаций, оказывающих услуги (медицинская информация, аудиторы, провайдеры программ по
пациентов, обработка данных по исследованиям), коммерческим соглашениям (дистрибьюторы, партнер
, совместный маркетинг) и другим техническим провайдерам (размещение компьютерных систем на сер
провайдера). Индивидуальные контрактные соглашения представляются по запросу уполномоченного ор
ходе инспекции и аудита, перечень приводится в приложениях.

3.4.2.2.3. Мастер-файл системы фармаконадзора содержит копии подписанных соглашений на делег
значимой деятельности, а именно:

1) оказание услуг по фармаконадзору (уполномоченное лицо по фармаконадзору, ввод данных о бе
подготовка ПОБ, представление индивидуальных сообщений о нежелательных реакциях в электронном в
данных о безопасности);

2) делегирование деятельности по мастер-файлу системы фармаконадзора.

3.4.3. Раздел мастер-файла об источниках получения данных о безопасности

3.4.3.1. В описание основных отделов по сбору индивидуальных сообщений о нежелательных реакц
включается информация всех ответственных сторон за сбор сообщений, получаемых по запросу, и дан
спонтанных сообщений о нежелательных реакциях на лекарственные препараты, зарегистрированные на
Республики Казахстан. В описание включаются места нахождения медицинской информации и дочерние
информация представляется в форме списка с указанием страны, характера деятельности и лекарстве
препарата (если данная деятельность зависит от вида лекарственного препарата). Информацию о тре
(партнеры по лицензии или местные дистрибьюторские (маркетинговые) соглашения) включают в разде
описаны контракты и соглашения.

3.4.3.2. Источники информации о безопасности содержат текущий список исследований (испытаний
программ поддержки или наблюдений, спонсируемых держателем регистрационного удостоверения. В сп
описывается статус каждого исследования (программы), соответствующая страна, лекарственный преп
основные цели. Интервенционные и неинтервенционные исследования (испытания) указываются по отде
согласно действующему веществу лекарственных препаратов. Список содержит все исследования (прог
текущие исследования (программы), а также исследования (программы), завершенные в течение после
.

3.4.4. Раздел мастер-файла о компьютерных системах и базах данных

3.4.4.1. В мастер-файле системы фармаконадзора описывается расположение, функциональные возм
эксплуатационная ответственность за компьютерные системы и базы данных, используемые для получе
верификации, представления информации о безопасности и оценки ее соответствия поставленным зада

3.4.4.2. В случае использования ряда компьютерных систем (баз данных) описывается их примени
деятельности по фармаконадзору таким образом, чтобы был понятен объем компьютеризации в рамках
фармаконадзора. Описывается статус валидации основных аспектов функциональных возможностей комп
системы; а также смена контроля, структура испытаний, резервные процедуры и архивы электронных
важные для соблюдения требований фармаконадзора, описание имеющейся документации. В отношении б
систем (при использовании электронной системы для срочного представления индивидуальных сообщен
нежелательных реакциях), описывается управление данными и механизмы, используемые для обеспечен
целостности и доступа к данным.

3.4.5. Раздел мастер-файла о процессах

3.4.5.1. Важным компонентом любой системы фармаконадзора является наличие на месте осуществл
деятельности письменных стандартных процедур. В разделе 2 настоящего руководства описывается тр
минимальный набор письменных процедур фармаконадзора. В мастер-файле системы фармаконадзора опи
имеющаяся процедурная документация (ссылки на конкретные стандартные операционные процедуры, ру
типы данных (тип данных об индивидуальных случаях нежелательных реакций) и указание на способ в
записей (в частности, база данных по безопасности, бумажные файлы в месте получения).

3.4.5.2. В мастер-файл системы фармаконадзора включается описание процессов, процедур обрабо

регистрации данных при выполнении деятельности по фармаконадзору, содержащее следующие аспекты:

1) постоянный мониторинг соотношения польза-риск лекарственного препарата, результат оценки принятия решения о соответствующих мерах; процесс генерирования, верификации и оценки сигналов; выходных данных из баз данных о безопасности, обмен данными с клиническими отделами;

2) система управления рисками и мониторинг результатов внедрения мер минимизации рисков; в с этом процессе задействовано несколько отделов, порядок их взаимодействия определяется письменны процедурами или соглашениями;

3) сбор, верификация, получение последующей информации, оценка и представление информации об индивидуальных случаях нежелательных реакций; в процедурах по данному разделу указывается четко разграничение локальных и международных видов деятельности;

4) планирование, составление и представление периодических отчетов по безопасности;

5) представление информации о проблемах по безопасности потребителям, медицинским работникам уполномоченный орган;

6) внесение изменений по безопасности в инструкцию по медицинскому применению и информацию д процедуры охватывают внутренний и внешний обмен данными.

3.4.5.3. По каждому направлению деятельности держатель регистрационного удостоверения предос подтверждение функционирования системы своевременного принятия надлежащих решения и действий.

3.4.5.4. Представляются данные по функционированию других направлений деятельности, подтверж наличие надлежащей системы обеспечения качества в системе фармаконадзора. К таким данным относя обязанности уполномоченного лица по фармаконадзору, реагирование на запросы уполномоченного орг представлению информации, литературный поиск, контроль изменений в базах данных по безопасности об обмене данными по безопасности, архивирование данных о безопасности, аудит фармаконадзора, к системы качества и обучение. В ходе обзора используется таблица со всеми процедурными документа фармаконадзора (название и номер).

3.4.6. Раздел мастер-файла о применении системы фармаконадзора

Мастер-файл системы фармаконадзора содержит подтверждение непрерывного мониторинга функциони системы фармаконадзора, включая контроль основных результатов. Мастер-файл системы фармаконадзо описание методов мониторинга и:

1) описание процедуры оценки правильности представления индивидуальных сообщений о нежелател . Представляются рисунки (графики), подтверждающие своевременность представления информации в с требованиями действующего законодательства Республики Казахстан;

2) описание контрольных показателей, используемых для контроля качества представленной инфор деятельности по фармаконадзору. Относится информация, полученная от уполномоченного органа, в о качества представления сообщений о нежелательных реакциях, ПОБ или других представляемых данных

3) анализ своевременности представления ПОБ в уполномоченный орган (отражают последние данны используемые держателем регистрационного удостоверения для оценки соблюдения требований);

4) анализ своевременности внесения изменений по безопасности по сравнению с устанавливаемыми сроками, а также дату и описание необходимых изменений по безопасности, которые были выявлены, были поданы;

5) в соответствующих случаях анализ выполнения обязательств по плану управления рисками или обязательств или требований, имеющих отношение к фармаконадзору.

Описываются и объясняются цели применения системы фармаконадзора. В приложение к мастер-файл фармаконадзора включается список показателей деятельности.

6) в соответствующих случаях включается список показателей деятельности по фармаконадзору.

3.4.7. Раздел мастер-файла по фармаконадзору о системе качества

В разделе представляется описание системы управления качеством в рамках структуры организаци применения системы качества в фармаконадзоре. Раздел содержит следующую информацию:

1) процедурные документы;

Список документально оформленных процедур и процессов, имеющих отношение к деятельности по ф с указанием их взаимосвязи с другими функциями и подходами к оценке процедур. В список включают документа, название, дату вступления в силу (для всех стандартных операционных процедур, рабочи руководств) и описание доступа к документам. Указываются стандартные операционные процедуры, пр провайдерам услуг и другим третьим сторонам.

2) обучение;

Представляется описание управления ресурсами в ходе осуществления деятельности по фармаконад
организационная структура с количеством людей, участвующих в осуществлении деятельности по ф
, 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.
не только персонала в отделах фармаконадзора, но и лиц, которые могут получать сообщения о безо
3) аудит;
Информация об аудите системы обеспечения качества в системе фармаконадзора включается в маст
системы фармаконадзора. В приложение включают описание метода планирования аудитов системы фарм
механизмов репортирования, а также текущий список запланированных и завершенных аудитов системы
фармаконадзора. Этот список содержит дату, область проведения и состояние завершения аудитов пр
услуг, специфические виды деятельности по фармаконадзору или места выполнения функций по фармак
также операционные области взаимодействия, имеющие отношение к выполнению обязательств.
Мастер-файл системы фармаконадзора включают комментарии по аудитам, в ходе которых были полу
результаты. Это означает, что результаты, которые были оценены как существенные или критические
в перечне проведенных аудитов и предоставляется краткое описание плана корректирующих или преду
действий с конечными сроками исполнения. Указывается ссылка на полный отчет о проведенном аудит
планом корректирующих и предупреждающих мероприятий. Комментарии, корректирующие и предупреждаю
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) пред
мероприятия, т.е. комментарии удаляются только после того, как будут продемонстрированы достигн
результаты осуществления корректирующих действий и (или) представлено подтверждение или подтвер
независимой стороной значительное улучшение системы.
В качестве средства управления системой фармаконадзора и обеспечения основания для проведени
инспекции, в мастер-файле системы фармаконадзора содержится описание процесса регистрации, обра
устранения выявленных в системе управления качеством отклонений.
3.4.8. Приложение к мастер-файлу
В приложение к мастер-файлу системы фармаконадзора содержатся следующие документы:
1) перечень лекарственных препаратов, зарегистрированных держателем регистрационного удостов
Республике Казахстан и в других странах, на которые распространяется мастер-файл системы фармак
включая название лекарственного препарата, международное непатентованное название (МНН) действу
вещества и название страны, в которой действует удостоверение о государственной регистрации, но
удостоверения о государственной регистрации.
Перечень структурируется согласно действующим веществам, и в соответствующих случаях указыва
существовании специфических требований к контролю безопасности лекарственного препарата (введен
минимизации рисков, описанных в плане управления рисками).
В случае совместных систем фармаконадзора, включается перечень лекарственных препаратов и де
регистрационного удостоверения, которые применяют систему фармаконадзора, описанную в мастер-фа
фармаконадзора с целью подтверждения наличия полного перечня лекарственных препаратов, на котор
распространяется мастер-файл системы фармаконадзора.
2) Перечень контрактных договоренностей, касающихся делегированной по фармаконадзору деятель
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-фай
фармаконадзора, когда это применимо.
3.5. Контроль изменений, версии и архивирование
3.5.1. Уполномоченная организация имеет право запрашивать информацию о важных изменениях в с
фармаконадзора, но не ограничиваться следующими:
1) изменения в базе данных по безопасности системы фармаконадзора, которые могут включать из
самой базе данных или взаимосвязанных базах данных, изменения в статусе валидации базы данных,

изменения в информации о передаваемых или переносимых данных;

2) изменения в оказании значимых услуг по фармаконадзору, особенно если речь идет о важных к договоренностях по представлению данных о безопасности;

3) организационных изменениях, таких как поглощение одной компанией другой, слияние, изменен осуществления деятельности по фармаконадзору или делегирование (передача) управления мастер-фай фармаконадзора.

3.5.2. Поскольку мастер-файл системы фармаконадзора включает перечни лекарственных препарато деятельности, которые могут периодически меняться, держателем регистрационного удостоверения пр системы контроля изменений и разрабатываются надежные способы постоянной осведомленности о соот изменениях с целью надлежащего пересмотра мастер-файла системы фармаконадзора. Помимо этого, из вносимые в мастер-файл системы фармаконадзора, регистрируются таким образом, чтобы в наличии по история изменений (с указанием даты и контекста изменений). Постоянно обновляемую информацию, т перечни лекарственных препаратов и стандартные операционные процедуры или данные по соответстви , регистрируются через историю изменений, которые включают данные контролируемых систем (электр управления данными или нормативно-правовые базы данных). Таким образом, осуществляется управлен замененными версиями документов за пределами текстового наполнения мастер-файла системы фармако условии учета истории изменений и их представления уполномоченному органу по запросу. При сущес важных описательных изменениях текстового наполнения мастер-файла предусматривается создание но мастер-файла системы фармаконадзора.

3.5.3. Держателем регистрационного удостоверения обосновывается выбранный метод и разрабатыв процедуры контроля документации с целью надлежащего управления процессом поддержания мастер-фай фармаконадзора. Основной принцип заключается в том, что, представляя собой основание для аудито , мастер- файл системы фармаконадзора содержит описание системы фармаконадзора в текущий момент оценка функционирования и направленности системы фармаконадзора на предшествующих этапах требуе дополнительного ознакомления с системой.

3.5.4. При внесении изменений в мастер-файл системы фармаконадзора учитываются совместные си фармаконадзора и делегированная деятельность по фармаконадзору. Надлежащий контроль изменений предусматривает регистрацию даты и контекста уведомлений уполномоченого органа, уполномоченного фармаконадзору и третьих сторон о вносимых изменениях.

3.5.6. Мастер-файл системы фармаконадзора предоставляется в читаемой и доступной форме. Опис процедуры архивирования предоставляется на электронных и (или) печатных носителях мастер-файла фармаконадзора.

3.6. Представление мастер-файла системы фармаконадзора

Уполномоченное лицо по фармаконадзору обеспечивается постоянным доступом к мастер-файлу сист фармаконадзора. Уполномоченной организации обеспечивается постоянный доступ к мастер-файлу сист фармаконадзора по запросу. Информация в мастер-файле системы фармаконадзора предоставляется исч правильной и отражает действующую систему фармаконадзора в текущий момент времени, что означает обновление информации мастер-файла, и, в случае необходимости, выполнение пересмотра с учетом п опыта, технического и научного прогресса и поправок в нормативные требования (нормы регулирован уполномоченному органу, уполномоченной организации к мастер-файлу системы фармаконадзора обеспе держателем регистрационного удостоверения в течение не более 7 дней после получения соответству .

3.6.1. Формат и структура

Мастер-файл системы фармаконадзора разрешается предоставлять в электронной форме, при услови представления четко структурированной печатной копии по запросу уполномоченного органа. В любом мастер-файл системы фармаконадзора предоставляется в читаемой, полной и доступной форме, обеспе возможность оценки всех документов и прослеживаемость изменений. По мере необходимости требуетс доступа к мастер-файлу системы фармаконадзора с целью осуществления надлежащего контроля его со распределения определенных обязанностей по управлению мастер- файлом системы фармаконадзора (в контроля изменений и архивирования).

3.7. Обязанности

3.7.1. Держатель регистрационного удостоверения

3.7.1.1. Держателем регистрационного удостоверения разрабатывается и внедряется система фарм целью контроля и наблюдения за одним или более лекарственным препаратом. Держатель регистрацион

удостоверения несет ответственность за создание и поддержание мастер-файла системы фармаконадзо осуществляется регистрация деятельности по фармаконадзору в отношении одного или более зарегист лекарственных препаратов. Держателем регистрационного удостоверения назначается одно уполномоче фармаконадзору, отвечающее за создание и функционирование системы фармаконадзора, описанной в м системы.

3.7.1.2. При подаче заявления на государственную регистрацию заявитель имеет в своем распоря описание системы фармаконадзора, функционирование которой планируется на территории Республики ходе оценки заявления на получение разрешения на государственную регистрацию от заявителя требу ознакомления представление копии мастер-файла системы фармаконадзора.

3.7.1.3. Держатель регистрационного удостоверения несет ответственность за создание мастер-ф фармаконадзора в Республике Казахстан и за регистрацию местонахождения мастер-файла в уполномоч организации при подаче заявления на государственную регистрацию. В мастер-файле системы фармако описывается действующая на текущий момент времени подачи заявления система фармаконадзора. Соде информация о компонентах системы, планируемые к внедрению, но они указываются как запланированн внедренные или действующие.

3.7.1.4. Работа по созданию, поддержанию и представлению мастер-файла системы фармаконадзора уполномоченную организацию передается третьей стороне, но держатель регистрационного удостовере полную ответственность за соблюдение требований действующего законодательства Республики Казахс Допускается делегирование полномочий по поддержанию мастер-файла системы фармаконадзора в дейст доступном состоянии (постоянный доступ для аудита и инспекции), однако ответственность за обесп выполнения данной функции на уровне, соответствующем требованиям действующего законодательства Казахстан на постоянной основе сохраняется за держателем регистрационного удостоверения.

3.7.1.5. В случае смены уполномоченного лица по фармаконадзору и соответствующей контактной изменения местонахождения мастер-файла системы фармаконадзора, держателем регистрационного удос представляется заявление(-я) в уполномоченную организацию на соответствующие изменения. Держате регистрационного удостоверения обеспечивается обновление информации об уполномоченном лице по ф и адресе нахождения мастер-файла системы фармаконадзора.

3.7.2. Уполномоченный орган, уполномоченная организация

3.7.2.1. Уполномоченный орган обеспечивает контроль систем фармаконадзора держателя регистра удостоверения. Полный мастер-файл системы фармаконадзора запрашивается в любое время (при возни вопросов по системе фармаконадзора держателя регистрационного удостоверения и (или) профиле без лекарственного препарата, или при подготовке к инспекции). Информация об изменениях в краткой и системе фармаконадзора или содержании мастер-файла системы фармаконадзора используется в ходе п проведения инспекции.

3.7.2.2. Уполномоченная организация обменивается информацией о системах фармаконадзора держа регистрационного удостоверения с уполномоченными органами других Государств, сообщая о несоблюд требований действующего законодательства Республики Казахстан или настоящего Стандарта, включая требований по мастер-файлу системы фармаконадзора и системе фармаконадзора.

3.8. Доступность мастер-файла системы фармаконадзора

3.8.1. Мастер-файл системы фармаконадзора поддерживается в действующем и доступном состоянии уполномоченного лица по фармаконадзору. Обеспечивается постоянная доступность мастер-файла сист фармаконадзора для инспекций, независимо от получения уведомления.

3.8.2. Держателем регистрационного удостоверения поддерживается и представляется по запросу мастер-файла системы фармаконадзора. Держатель регистрационного удостоверения обязан предостави мастер-файла не позднее 7 дней после получения запроса из уполномоченной организации. Мастер-фа фармаконадзора представляется в читаемом электронном формате или в форме четко структурированно копии.

3.8.3. Если один и тот же мастер-файл системы фармаконадзора используется более одним держат регистрационного удостоверения (в случае использования общей системы фармаконадзора), то предус меры по доступности соответствующего мастер-файла системы фармаконадзора для каждого из держате регистрационного удостоверения с целью возможности представления мастер-файла в уполномоченный течение 7 дней после получения запроса.

3.8.4. Мастер-файл системы фармаконадзора не запрашивается в ходе проведения оценки новых за получение государственной регистрации (т.е. до регистрации лекарственного препарата), но запраш

особых случаях (в случае внедрения новой системы фармаконадзора или выявлении проблем по безопа
лекарственного препарата, либо выявлении вопросов по соответствию нормативным требованиям по фа
.

5. **4. Инспектирование системы фармаконадзора**

4.1. Введение

4.1.1. В целях подтверждения соблюдения держателем регистрационного удостоверения требований обязательств по фармаконадзору уполномоченная организация проводит инспекции по фармаконадзору регистрационного удостоверения или иных организаций, привлеченных держателем регистрационного у для выполнения обязательств по фармаконадзору. Инспекции по фармаконадзору проводятся инспектор назначаемыми уполномоченным органом, уполномоченными проводить осмотр помещений, знакомиться с документами и мастер-файлом системы фармаконадзора у держателя регистрационного удостоверения и организаций, привлеченных держателем регистрационного удостоверения для выполнения обязательств фармаконадзору. Держатель регистрационного удостоверения по требованию уполномоченного органа п мастер-файл системы фармаконадзора, который используется для информирования о проведении инспек

4.1.2. Цели инспекций по фармаконадзору включают:

1) подтверждение наличия у держателя регистрационного удостоверения персонала, систем, а так средств и оборудования, необходимого для выполнения своих обязательств по фармаконадзору;

2) выявление, оценка, регистрация и информирование инспектируемой стороны о несоответствиях, представляют опасность для здоровья населения;

3) использование результатов инспекций в качестве основы для обязательных для держателя реги удостоверения действий, если в этом возникает необходимость.

4.1.3. Уполномоченная организация проводит инспекции по фармаконадзору перед регистрацией ле препаратов для проверки соответствия действующей системы фармаконадзора держателя регистрационн удостоверения требованиям действующего законодательства Республики Казахстан и настоящего Станд Уполномоченный орган осуществляет взаимодействие по обмену информацией в части инспекций, котор планируются, и результатов инспекций, которые уже проведены.

4.1.4. Программы инспекций по фармаконадзору включают плановые инспекции в соответствии с ос рисках подходе и внеплановые инспекции, осуществляемые с целью оценки предполагаемых несоответс потенциальных рисков, которые оказывают влияние на выполнение функций по фармаконадзору конкрет лекарственного препарата.

4.1.5. Результаты инспекции предоставляются инспектируемому субъекту, который получает возмо высказать свои комментарии по выявленному несоблюдению требований действующего законодательства Казахстан и настоящего Стандарта. Держатель регистрационного удостоверения своевременно устраня несоответствие, разработав и внедрив план корректирующих и предупреждающих мероприятий.

4.1.6. В случае выявления в результате инспекции несоблюдения держателем регистрационного уд обязательств по фармаконадзору, уполномоченный орган информирует другие государства о выявленно В случае необходимости, уполномоченный орган принимает меры по применению к держателю регистрац удостоверения эффективных, соразмерных и сдерживающих наказаний. Информация о проведении и резу инспекции, последующем контроле и оценке последствий в рамках фармаконадзора, размещается на ве уполномоченного органа.

4.2. Структуры и процессы

4.2.1. Типы инспекций

4.2.1.1. Инспекции системы фармаконадзора в целом и по отдельным лекарственным препаратам

4.2.1.1.1. Инспекции в рамках системы фармаконадзора направлены на оценку и анализ имеющихся систем, персонала, помещений и оборудования, определения их соответствия обязательствам по фарм установленным действующим законодательством Республики Казахстан и настоящим Стандартом. В ходе данного анализа используются конкретные примеры лекарственных препаратов для демонстрации и про системы фармаконадзора.

4.2.1.1.2. Инспекции, направленные на оценку выполнения функций по фармаконадзору в отношени определенного лекарственного препарата, направлены на оценку и анализ мероприятий и документаци с конкретным лекарственным препаратом. Определенные аспекты общей системы фармаконадзора, испол выполнении функций в отношении инспектируемого лекарственного препарата, подлежат оценке в рамк по фармаконадзору, связанной с лекарственным препаратом.

4.2.1.2. Плановые и внеплановые инспекции по фармаконадзору

4.2.1.2.1. Плановые инспекции по фармаконадзору выполняются в соответствии с предварительно программой инспекции. В целях оптимизации планирования мероприятий по контролю функционирования фармаконадзора рекомендуется применять подход, основанный на оценке потенциальных рисков невыпо соответствующих обязательств. Плановые инспекции представляют собой системные инспекции, но доп возможность выбора одного или нескольких конкретных лекарственных препаратов в качестве примеро проверки функционирования системы фармаконадзора и получения практического доказательства ее эф функционирования и соответствия требованиям действующего законодательства Республики Казахстан Стандарта. В программу стандартной инспекции включается оценка состояния системы по конкретным выявленными экспертами.

4.2.1.2.2. Внеплановые инспекции системы фармаконадзора проводятся в случае выявления инициирующего фактора (системной проблемы) и при этом инспекция рассматривается как наиболее оптимальный спос оценки выявленной проблемы. Внеплановые инспекции направлены на оценку конкретных процессов фар или включают в себя изучение выявленной проблемы (вопросов) и их влияния на конкретный лекарств препарат. В определенных случаях, согласно выявленной инициирующей проблеме, выполняются инспек оценкой системы фармаконадзора. Внеплановые инспекции выполняются в случае выявления одного или из нижеуказанных инициирующих факторов:

1) в отношении соотношения польза-риск лекарственного препарата:

изменение соотношения польза-риск, если представляется необходимым дальнейшая оценка системы проведения инспекции;

задержка в выполнении, либо ненадлежащее выполнение процедуры выявления риска или информиров изменении соотношения польза-риск, либо невыполнение данной процедуры;

представление информации по проблемам фармаконадзора в средства массовой информации без пред или одновременного уведомления уполномоченного органа;

несоблюдение требований действующего законодательства Республики Казахстан и настоящего Стан обязательств по обеспечению безопасности лекарственного препарата, выявленных в ходе мониторинг деятельности по фармаконадзору уполномоченным органом;

приостановление или изъятие лекарственного препарата без предварительного уведомления уполно органа;

2) обязательства по представлению информации (срочные и периодические):

задержка либо упущения в представлении информации по безопасности в соответствии с требовани 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

низкое качество или ненадлежащее представление данных по запросам от уполномоченного органа представлении информации;

4) выполнение обязательств:

озабоченность по поводу состояния или выполнения обязательств в рамках плана по управлению р

задержки или невыполнение конкретных обязательств, касающихся мониторинга безопасности проду 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 мероприят

информация о несоблюдении требований действующего законодательства Республики Казахстан и на Стандарта или обязательств по обеспечению безопасности лекарственного препарата, полученная при других видов инспекций (Надлежащая клиническая практика (GCP), Надлежащая производственная прак Надлежащая лабораторная практика (GLP), Надлежащая аптечная практика (GPP) и Надлежащая дистриб практика (GDP);

проверка информации о выявлении несоответствий системы, полученной от уполномоченных органов ;

6) прочее:

проблемы, выявленные при рассмотрении мастер-файла системы фармаконадзора;

другие источники информации или жалобы.

4.2.1.3. Дорегистрационные инспекции

4.2.1.3.1. Дорегистрационные инспекции системы фармаконадзора выполняются до выдачи регистра удостоверения. Целью данных инспекций является изучение функционирующей или планируемой системы фармаконадзора, согласно представленного заявителем описания системы. Дорегистрационные инспекц фармаконадзора не являются обязательными, но требуются при определенных обстоятельствах. Принци проведении инспекции до регистрации определяются заранее и не являются причиной необоснованного инспектирования, ведущего к задержке выдачи удостоверения о государственной регистрации. При ра целесообразности и обоснованности выполнения дорегистрационных инспекций учитываются следующие

1) заявитель ранее не работал с имеющейся системой фармаконадзора на территории Республики К находится на стадии создания новой системы фармаконадзора;

2) наличие информации (в частности, истории предшествующих инспекций либо уведомления (инфор несоответствии, полученная от уполномоченных органов других стран) в отношении того, что держат регистрационного удостоверения имеет нарекания по выполнению требований к системе фармаконадзор держателя регистрационного удостоверения имеется история серьезных и (или) постоянных несоответ фармаконадзора действующим требованиям, то дорегистрационная инспекция системы фармаконадзора я 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 пре предусматривается необходимость оценки возможностей со стороны держателя регистрационного удост отношении:

1) реализации мероприятий по минимизации рисков, связанных с конкретным лекарственным препар

2) надлежащего выполнения особых требований по обеспечению безопасности применения лекарстве препаратов; или

3) надлежащего выполнения процедур в рамках рутинного фармаконадзора лекарственного препарат вызывающего опасения в отношении профиля безопасности.

Принятие решения по выполнению дорегистрационной инспекции включает оценку рисков с комплекс вопросов, касающихся конкретных лекарственных препаратов и системы фармаконадзора.

4.2.1.3.2. В случае если в результате дорегистрационной инспекции системы фармаконадзора воз обеспокоенность по поводу способности держателя регистрационного удостоверения выполнять требов системе фармаконадзора, установленных действующим законодательством Республики Казахстан и наст 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 це подтверждения устранения критических несоответствий и выполнения рекомендаций;

3) выдача удостоверения о государственной регистрации с рекомендацией проведения инспекции с фармаконадзора на раннем пострегистрационном этапе.

4.2.1.4. Пострегистрационные инспекции

Пострегистрационные инспекции системы фармаконадзора проводятся после выдачи удостоверения о государственной регистрации и предназначены для оценки выполнения держателем регистрационного у обязательства по фармаконадзору.

4.2.1.5. Объявленные и внезапные инспекции

Большая часть инспекций системы фармаконадзора являются объявленными, что предполагает получ инспектируемой стороной уведомления о необходимости обеспечения присутствия соответствующих лиц проведения инспекции. В ряде случаев целесообразным является проведение внезапных инспекций либ уведомления инспектируемой стороны накануне проведения инспекции (если объявление ставит под уг инспекции или если инспекция проводится в сжатые сроки по безотлагательным причинам, связанным безопасности).

4.2.1.6. Повторные инспекции

Повторная инспекция проводится на регулярной основе в рамках программы плановых инспекций си фармаконадзора. Оцениваются факторы риска с целью определения приоритетов повторных инспекций. инспекция на раннем этапе проводится в том случае, если выявлено значительное число несоответст требуется подтверждение надлежащего выполнения действий и мероприятий, направленных на устранен и оценки постоянного выполнения обязательств и соблюдения требований к системе фармаконадзора,

оценки изменений в системе фармаконадзора. Повторная инспекция на раннем этапе также целесообра после выполнения предыдущей инспекции в случае наличия информации о невыполнении инспектируемой надлежащих корректирующих и предупреждающих мероприятий по предписанию более ранней инспекции.

4.2.1.7. Дистанционные инспекции

Это инспекции системы фармаконадзора, проводимые инспекторами, вне территории помещений держ регистрационного удостоверения либо иной организации, которой делегировано выполнений функций п фармаконадзору. Для проведения данной инспекции используются средства связи, такие как Интернет Подобный тип инспекций используется в случае возникновения логистических трудностей в проведени на месте во время исключительных обстоятельств. Решение о проведении дистанционной инспекции по инспекторов подлежит согласованию с уполномоченным органом, выдающим поручение на проведение ин Логистические аспекты дистанционной инспекции согласовываются с держателем регистрационного удо случае, если в ходе выполнения дистанционной инспекции выявляются вопросы, требующие выполнения системы фармаконадзора непосредственно на месте их осуществления, принимается решение о проведе с выездом на место инспектирования.

4.2.2. Планирование инспекций

4.2.2.1. Планирование инспекций систем фармаконадзора основывается на системном подходе, ори на оценку рисков, с целью оптимального использования ресурсов в рамках осуществляемой деятельно контролю и обеспечению высокого уровня защиты здоровья населения. Подход к планированию инспекц основанный на рисках, позволяет определить частоту, направленность и объем инспектирования инсп фармаконадзору.

4.2.2.2. При составлении программ инспекций систем фармаконадзора уполномоченным органом при внимание следующие факторы:

1) факторы, связанные с инспекцией:

история выявления несоответствий по результатам предыдущих инспекций фармаконадзора или друг инспекций (GCP, GMP, GLP, GPP и GDP);

дата повторной инспекции, рекомендованная инспекторами или экспертами в результате предыдуще

2) факторы, связанные с лекарственными препаратами:

регистрация лекарственного препарата, для которого назначены дополнительные мероприятия по ф или мероприятия, направленные на минимизацию рисков;

регистрация лекарственного препарата, для которого назначено проведение пострегистрационных по безопасности или назначен дополнительный мониторинг;

регистрация и поставка лекарственного препарата с большим объемом продаж, т.е. потенциально воздействием на большую популяцию пациентов;

лекарственный препарат, не имеющий достаточного количества альтернатив на рынке Республики К

3) факторы, связанные с держателем регистрационного удостоверения:

держатель регистрационного удостоверения никогда не подвергавшийся инспекции системы фармако

держатель регистрационного удостоверения, имеющий в обращении на рынке Республики Казахстан лекарственных препаратов;

держатель регистрационного удостоверения, ранее не имевший удостоверений о государственной р территории Республики Казахстан;

негативная информация в отношении выполнения требований законодательства и (или) проблем по лекарственных препаратов, полученная со стороны уполномоченного органа Республики Казахстан и и также уполномоченных органов в других областях регулирования обращения лекарственных препаратов GMP, GLP, GPP и GDP);

изменения в организационной структуре держателя регистрационного удостоверения, такие как сл поглощения;

4) факторы, связанные с системой фармаконадзора:

держатель регистрационного удостоверения, имеющий субподрядную организацию по осуществлению по фармаконадзору (в части функций УЛФ в Республике Казахстан, представления отчетов по безопас) 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 изменени данных или взаимосвязанных баз данных, статус валидации базы данных и информации о переданных и перенесенных данных;

изменения в договорных отношениях с поставщиками услуг по фармаконадзору или мест выполнения фармаконадзору;

делегирование или передача управления мастер-файлом системы фармаконадзора.

4.2.2.3. Уполномоченный орган, уполномоченная организация запрашивают требуемую информацию у регистрационного удостоверения в целях планирования инспекции на основании подхода по оценке ри случае если на момент планирования она не является доступной.

4.2.3. Инспектируемые объекты

Любая сторона, осуществляющая мероприятия по фармаконадзору полностью или частично, от имени регистрационного удостоверения либо совместно с ним, подвергается инспекции на подтверждение сп надлежащего выполнения обязательств и соблюдения требований действующего законодательства Респу Казахстан по фармаконадзору держателя регистрационного удостоверения. Объекты для инспектирован располагаются на территории Республики Казахстан либо за ее пределами. Инспекции объектов за пр Республики Казахстан являются уместными, если главный центр фармаконадзора, базы данных и (или) деятельность по фармаконадзору находятся за пределами Республики Казахстан. Тип и количество ин объектов выбираются соответствующим образом с целью гарантирования достижения ключевых целей ин

4.2.4. Объем инспекции

Объем инспекции зависит от целей инспекции, от охвата предыдущими инспекциями уполномоченной 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 да соответствии системы фармаконадзора);

3) конкретные факторы инициирования инспекции (п 2.1.2);

4.2.4.1. Стандартные инспекции фармаконадзора

В процессе стандартных инспекций системы фармаконадзора проверяется соблюдение нормативных т норм регулирования) по фармаконадзору и настоящему Стандарту. В случаях если это применимо, инс включает оценку следующих элементов системы:

1) процедуры работы с индивидуальными сообщениями о нежелательных реакциях на лекарственный ИСНР):

сбор, получение и обмен сообщениями, полученными от источников всех видов, объектов и органи рамках системы фармаконадзора, в том числе от организаций, выполняющих на контрактной основе об по фармаконадзору для держателя регистрационного удостоверения и иных подразделений организации относящихся к системе фармаконадзора;

оценка, в том числе механизмы получения и процедура регистрации оценки лиц, представивших со используемая терминология; оценка серьезности, ожидаемости и причинно-следственной связи;

регистрация результатов последующего наблюдения и исходов (исход в случаях воздействия лекар препарата на плод в период беременности и медицинское подтверждение сообщений, полученных со ст пациентов);

выполнение требований действующего законодательства Республики Казахстан по представлению ра 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, кот включены;

решение вопросов по изменению профиля безопасности, представление соответствующих анализов и

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 ана

реализация плана управления рисками или других обязательств;

своевременное выявление и представление полных и точных данных уполномоченному органу, а име конкретные запросы данных;

включение утвержденных изменений в сообщения, касающихся безопасности, и информацию о лекарс

препарате;

4) интервенционные (при необходимости) и неинтервенционные клинические исследования (испытан

представление сообщений о подозреваемых серьезных неожиданных нежелательных реакциях в соотв требованиями действующего законодательства Республики Казахстан;

получение, регистрация и оценка случаев нежелательных реакций, выявленных в ходе интервенцио неинтервенционных клинических исследований (испытаний);

представление результатов исследования (испытания) и соответствующей информации по безопасно лекарственных препаратов в форме отчетов согласно требованиям действующего законодательства Рес Казахстан;

соответствующий выбор справочной информации по безопасности, поддержание актуального уровня брошюрах исследователя или информации о безопасности для пациента;

включение данных исследования (испытания) в текущую оценку профиля безопасности лекарственно

5) процедуры системы фармаконадзора:

роли и обязанности УЛФ (доступ к системе качества фармаконадзора, мастер-файлу системы фарма показателям эффективности и индикаторам системы, отчетам по аудитам и инспекциям) и способность меры по улучшению соответствия;

роли и обязанности держателя регистрационного удостоверения в отношении системы фармаконадзо

точность, полнота и поддержание актуального уровня информации в мастер-файле системы фармако

качество и соответствие уровня подготовки, квалификации и опыта персонала;

охват и соответствие системы качества в отношении системы фармаконадзора, в том числе выполн процессов контроля качества и обеспечения качества;

пригодность используемых компьютеризированных систем для выполнения конкретных функций;

договоры и соглашения со всеми участвующими сторонами, соответствующим образом отражающие об мероприятия по выполнению фармаконадзора и надлежащее их выполнение.

Инспекция включает и оценку соответствия осуществляемых мер по минимизации рисков установлен требованиям.

4.2.4.2 Внеплановые инспекции

Объем внеплановой инспекции зависит от причин ее назначения. В число оцениваемых аспектов си перечисленные выше параметры, и:

1) вовлечение и информированность УЛФ по вопросам, связанным с конкретным лекарственным преп

2) углубленное изучение процессов, процедур принятия решений, выполнения информирования и ре связанных с конкретным фактором инициирования инспекции и (или) лекарственным препаратом.

4.2.4.3 Повторные инспекции

4.2.4.3.1. Определяя объемы работ по выполнению повторной инспекции, учитываются следующие а

1) анализ состояния системы и (или) плана корректирующих и предупреждающих мероприятий, разр результатам предыдущей инспекции фармаконадзора;

2) анализ значительных изменений, внесенных в систему фармаконадзора со времени последней ин фармаконадзора (изменение базы данных фармаконадзора, слияния или поглощения компании, значител изменений в договорных видах деятельности, замена УЛФ);

3) анализ процессов (или) вопросов в отношении конкретного лекарственного препарата, выявлен результате оценки информации, представленной держателем регистрационного удостоверения или не в объем инспектирования предыдущей инспекцией.

4.2.4.3.2. Объем повторной инспекции определяется результатами предшествующих инспекций и ра учетом ряда факторов (времени от даты проведения предшествующей инспекции, объема предшествующе если это применимо).

4.2.5 Процесс инспекции

4.2.5.1. Инспекции фармаконадзора планируют, координируют, проводят, представляют отчеты о н контролируют выполнение замечаний и документируют в соответствии с процедурами инспекций, выпол территории Республики Казахстан.

4.2.5.2. Процедуры по инспекциям фармаконадзора систем фармаконадзора включают следующие про

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 фарма
11) внезапные инспекции;
12) санкции и уполномоченные (принудительные) меры в случае серьезного несоблюдения требован действующего законодательства Республики Казахстан и настоящего Стандарта;
13) рекомендации по подготовке инспекторов, выполняющих инспекции систем фармаконадзора, и о работы.
4.2.5.3. По мере необходимости обеспечивается разработка новых процедур.
4.2.6. Контроль исполнения замечаний инспекции
В случае выявления в ходе выполнения инспекции несоблюдения обязательств по фармаконадзору, установление последующего контроля до полного выполнения плана корректирующих и предупреждающих Учитываются перечисленные ниже методы контроля:
1) анализ плана корректирующих и предупреждающих мероприятий держателя регистрационного удос
2) анализ периодических отчетов о ходе работ в случае необходимости;
3) повторная инспекция для оценки надлежащего выполнения плана корректирующих и предупреждаю мероприятий;
4) запрос о представлении ранее не представленных данных; представлении изменений (в информа лекарственном препарате); представлении анализа влияния (результат анализа ранее не включенных 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 выявленны (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 недостатк несоответствий) и результатов последующих действий (отзывы или действия, связанные с выдачей регистрационного удостоверения или разрешения на проведение клинических испытаний).
4.2.7 Действия и санкции уполномоченного органа
4.2.7.1. Согласно законодательству Республики Казахстан, в целях охраны здоровья населения, уполномоченный орган обеспечивает выполнение держателем регистрационного удостоверения обязател фармаконадзору. В случае обнаружения несоблюдения требований или невыполнения обязательств по ф , предпринимаемые действия определяются по каждому конкретному случаю отдельно. Выбор предприни действий зависит от потенциального негативного влияния несоответствий (несоблюдения) на здоровь но любой случай несоответствий (несоблюдения) учитывается при применении принудительных мер. Уп орган предпринимает необходимые меры для применения к держателю регистрационного удостоверения соразмерных и сдерживающих санкций.
4.2.7.2. В случае несоблюдения, принимаются одна или несколько нижеуказанных мер:
1) обучение и содействие: уполномоченная организация обеспечивает коммуникацию с представите держателя регистрационного удостоверения (на собрании) с целью обобщения выявленных несоответст разъяснения законодательных требований и ожиданий уполномоченного органа, рассмотрения корректи предупреждающих мероприятий, предлагаемых держателем регистрационного удостоверения;
2) представление информации уполномоченным органам других стран в рамках договоренностей по конфиденциальности;
3) инспекция: инспектирование держателей регистрационного удостоверения, не соблюдающих обяз выполняющих требования), проводится с целью определения степени несоблюдения (невыполнения) дей законодательства Республики Казахстан и в последующем с целью подтверждения соблюдения (выполне законодательных требований;
4) письмо-предупреждение, заявление о несоблюдении (невыполнении) или уведомление о нарушени документы выдаются уполномоченным органом с указанием нарушенного законодательного документа ил с целью напомнить держателю регистрационного удостоверения о его обязательствах по фармаконадзо

предпринимаемых держателем регистрационного удостоверения мерах, сроков, установленных для устр несоответствий (нарушений), чтобы предотвратить дальнейшие несоответствия (нарушения);

5) уполномоченный орган опубликовывает списки держателей регистрационного удостоверения, сер постоянно нарушающих требования действующего законодательства Республики Казахстан по фармакона

6) действия в отношении удостоверения о государственной регистрации или заявления на государ 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 регис реализации корректирующих и предупреждающих мероприятий;

назначение дорегистрационных инспекций системы фармаконадзора;

7) отзывы лекарственных препаратов (в случае, если в информацию о лекарственном препарате не очень важные предупреждения по безопасности);

8) действия, связанные с маркетинговой или рекламной информацией;

9) внесение поправок в протоколы или приостановка клинических исследований (испытаний) в слу изменений профиля безопасности конкретного лекарственного препарата;

10) административные штрафы, как правило, фиксированные или основанные на прибыли компании ш взимаемые ежедневно.

4.2.8. Квалификация и обучение инспекторов

Инспектора, участвующие в проведении инспекции систем фармаконадзора, являются специалистами уполномоченного органа, или уполномоченной организации. Назначение инспекторов основывается на минимальных требованиях, определенных уполномоченным органом. Инспектора проходят обучение в об необходимом для обеспечения их компетентности в областях, необходимых для подготовки и проведен и отчета о них. Инспектора проходят обучение процессам и требованиям фармаконадзора таким образ иметь способность, в случае если не располагают соответствующим опытом, оценить различные аспек фармаконадзора.

4.2.9. Управление качеством процесса инспекции фармаконадзора

Качество процесса инспекции системы фармаконадзора регулируется уполномоченным органом, вход вопросов, на которые распространяется система качества системы фармаконадзора уполномоченного о подлежит аудиту.

4.3. Сотрудничество в рамках фармаконадзора

4.3.1. Коллективное использование информации

Уполномоченный орган сотрудничает с целью облегчения обмена информацией по инспекциям систем фармаконадзора, в частности:

1) информацией об инспекциях, запланированных и проведенных уполномочеными органами других с 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 факта невыполнения держателем регистрационного удостоверения требований действующего законодате Республики Казахстан по фармаконадзору и настоящего Стандарта. Уполномоченный орган обмениваетс о критических и (или) существенных выявленных недостатках и кратком изложении корректирующих и предупреждающих мероприятий и их дальнейшим контролем.

4.4. Роль держателя регистрационного удостоверения

Держатель регистрационного удостоверения, имеющий зарегистрированные на территории Республик лекарственные препараты, подлежит инспекции системы фармаконадзора. Держатель регистрационного несет следующую ответственность за выполнение инспекции:

1) всегда готов к инспекции, так как инспекции могут быть внезапными;

2) ведет и представляет по требованию инспекторов не позднее чем через 7 календарных дней по запроса, мастер-файл системы фармаконадзора;

3) гарантирует получение согласия до начала инспекции на проведение инспекции от объектов, в инспекции, к которым относятся организации, выполняющие функции по фармаконадзору на контрактно договору с держателем регистрационного удостоверения;

4) предоставляет инспекторам любую информацию и (или) документацию, необходимую для подготов инспекции в установленные сроки или во время проведения инспекции;

5) гарантирует присутствие во время инспекции соответствующего персонала, участвующего в дея фармаконадзору или взаимосвязанной деятельности, с целью представления разъяснений по возникающ

6) гарантирует надлежащее и своевременное выполнение планов корректирующих и предупреждающих для устранения выявленных во время инспекции недостатков (несоответствий) с установлением приор критическим и (или) существенным недостаткам (несоответствиям).

4.5. Инспекционные сборы

Сбор за проведение инспекции взимается согласно регулированию вопроса взимания сборов за вып инспекции в рамках действующего законодательства Республики Казахстан.

5 **5. Аудит системы фармаконадзора**

5.1. Структуры и процессы

5.1.1. Аудит системы фармаконадзора и его цели

5.1.1.1. Целью проведения аудита системы фармаконадзора является подтверждение соответствия эффективности внедрения и функционирования системы фармаконадзора, путем анализа и оценки объек , включая систему качества системы фармаконадзора.

5.1.1.2. Аудит представляет собой систематический, упорядоченный, независимый и документиров получения и объективной оценки фактов, характеризующих работу системы фармаконадзора, с целью о степени выполнения критериев аудита, способствующих улучшению процессов управления рисками, кон управления процессами. Аудиторские факты состоят из записей, документальных подтверждений или и информации, имеющей отношение к критериям аудита и поддающейся проверке. Критерии аудита отража выполнения и контроля деятельности, по отношению к которым выполняется оценка проверяемой сторо деятельности. Применительно к системе фармаконадзора критерии аудита отражают требования, предъ системе фармаконадзора, в том числе его системе качества, выполняемых процедур по фармаконадзор определяемых требованиями действующего законодательства Республики Казахстан по фармаконадзору Стандарта.

5.1.2. Основанный на рисках подход к аудитам системы фармаконадзора

Основанным на риске подходом является подход, использующий методы определения области риска. понимается вероятность наступления события, оказывающая влияние на достижение поставленных целе серьезности его последствий и (или) вероятности не обнаружения другими методами. Основанный на к аудитам ориентирован на области самого высокого риска для системы фармаконадзора организации, системы качества системы фармаконадзора. В контексте фармаконадзора, первостепенное значение им причинения вреда здоровью населения. Риск оценивается на следующих этапах:

1) планирование аудита на стратегическом уровне, результатом которого является стратегия ауд 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 аудиторских задач, определение приоритетов задач аудита на основании оценки рисков, использован выборочного исследования и тестирования, основанных на риске, отчетность по результатам аудитов соответствии с относительным уровнем риска, а также рекомендации по аудиту.

Оценка риска документально подтверждается для стратегического, тактического и оперативного п аудиторской деятельности системы фармаконадзора в организации.

5.1.2.1 Планирование аудита на стратегическом уровне

5.1.2.1.1. Стратегия аудита представляет собой определение на высшем уровне планирования ауд мероприятий, запланированных на срок более одного года, как правило, на период 2-5 лет. Стратег включает достаточный перечень аудиторских проверок. Стратегия аудита используется для определен намеченной для проведения аудита, темы аудита, методов и допущений (включая оценку риска), на о которых выполняется программа аудита.

5.1.2.1.2. Стратегия аудита охватывает организацию управления процессом, управление рисками 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 д организации (региональным центрам, представляющим информацию; филиалам держателя регистрационно

удостоверения; третьим лицам, таким как подрядные организации и другие держатели регистрационно удостоверения).

5.1.2.1.3. Факторы риска, учитываемые при выполнении процедуры оценки риска, включают, но не ограничиваются следующими:

1) изменения в действующем законодательстве Республике Казахстан по фармаконадзору или насто Стандарте;

2) крупная реорганизация или другие преобразования системы фармаконадзора, слияния, приобрет

3) изменение ключевых управленческих функций;

4) риск нехватки надлежащим образом подготовленных и опытных сотрудников фармаконадзора (вви значительной текучести персонала, недостатков в процессах обучения, реорганизации, увеличения о ;

5) существенные изменения в системе фармаконадзора с момента предыдущего аудита (введение но данных по деятельности по фармаконадзору или значительное обновление существующей базы данных, процессов и видов деятельности с учетом новых или измененных требований действующего законодате 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 усл обращения, связанными с профилем безопасности лекарственных препаратов (назначение дополнительн 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 здравоохранен

для держателя регистрационного удостоверения: насколько критична область (процесс) по отноше надлежащему функционированию системы фармаконадзора. При принятии решения о проведении аудита ф третьего лица, держатель регистрационного удостоверения учитывает характер и критичность меропр фармаконадзору, проводимых филиалом или третьей стороной от имени держателя регистрационного уд помимо учета других факторов, включенных в этот список;

9) результаты предыдущих аудитов (наличие предыдущих аудитов этой области (процесса), резуль предыдущего аудита);

10) выявленные процедурные недостатки (несоответствия), касающиеся конкретных областей деяте процессов);

11) другие организационные изменения, негативно отражающиеся на области деятельности (процес частности, изменение вспомогательной функции (такой как информационно-технологическая поддержка сказывается на деятельности по фармаконадзору.

5.1.2.2. Планирование аудита на тактическом уровне

5.1.2.2.1. Программа аудита представляет собой перечень аудитов, состоящий из одного или нес аудитов, запланированных на конкретный срок, обычно на один год. Подготовка программы аудитов о в соответствии с долгосрочной стратегией аудита. Программа аудита утверждается высшим руководст ответственностью за оперативную и управленческую структуру.

5.1.2.2.2. Основанная на риске программа аудита основывается на надлежащей оценке рисков и о 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;

5.1.2.2.3. Основанная на риске программа аудита учитывает результаты предыдущих аудитов в ча недостаточного охвата областей деятельности, направлений высокого риска, непосредственного указ руководства и (или) лиц, несущих ответственность за систему фармаконадзора.

5.1.2.2.4. Документация программы аудита включает краткое описание плана каждого запланирова в том числе объем аудита и цели. Обоснование сроков, периодичности и объема отдельных аудитов, частью программы аудитов, основывается на документально оформленной оценке рисков. Основанные н риска аудиты системы фармаконадзора выполняются регулярно в соответствии с требованиями действу законодательства Республики Казахстан по фармаконадзору и настоящего Стандарта. Внесение обосно изменений в программу аудита надлежащим образом документируется.

5.1.2.3. Планирование и отчетность по аудиту на оперативном уровне

5.1.2.3.1. Планирование и сбор данных на местах

Организация внедряет письменные процедуры с учетом планирования и проведения отдельных аудит реализации всех мер, необходимых для выполнения отдельного аудита, устанавливаются в соответств процедурах, связанных с проведением аудита. Организация обеспечивает проведение аудитов в соотв письменными процедурами, в соответствии с данным разделом настоящего Стандарта.

Отдельные аудиты системы фармаконадзора проводятся в соответствии с утвержденной программой основанной на рисках. При планировании отдельных аудитов аудитор определяет и оценивает риски, рассматриваемой областью, применяя самые подходящие методы выборочных исследований и тестирован выполнения аудита надлежащим образом документируется в плане проведения аудита.

5.1.2.3.2. Отчетность

Выводы аудиторов документально отражаются в аудиторском заключении и своевременно докладываю руководству. Процесс аудита включает механизмы передачи выводов аудита объекту аудита, получени связи и представления аудиторской отчетности руководству и заинтересованным сторонам, в том чис ответственным за систему фармаконадзора, в соответствии с требованиями действующего законодател Республики Казахстан и рекомендаций по аудиту системы фармаконадзора. Результаты аудита предста соответствии с относительным уровнем риска и классифицируются с целью указания их критичности п рискам, влияющим на систему фармаконадзора, процессы и компоненты процессов. Система классифика определяется в описании системы качества фармаконадзора и учитывает отмеченные ниже пороговые з используемые в дальнейшей отчетности:

1) критическим является принципиальный недостаток (несоответствие) одного или нескольких про выполняемых процедур системы фармаконадзора, отрицательно влияющий на всю систему фармаконадзор права, безопасность и благополучие пациентов, и (или) представляет потенциальную угрозу здоровь (или) представляет серьезное нарушение действующих требований законодательства Республики Казах

2) существенным является значительный недостаток (несоответствие) одного или нескольких проц выполняемых процедур системы фармаконадзора, или принципиальный недостаток какой-либо части одн нескольких процессов или выполняемых процедур фармаконадзора, что отрицательно сказывается на в и (или) потенциально сказывается на правах, безопасности и благополучии пациентов, и (или) пред потенциальную опасность для здоровья населения и (или) нарушает действующие требования законода Республики Казахстан по фармаконадзору, не считающиеся однако серьезными.

3) несущественным является недостаток (несоответствие) какого-либо компонента одного или нес процессов или выполняемых процедур системы фармаконадзора, не сказывающихся отрицательно на все фармаконадзора или процессе и (или) правах, безопасности и благополучии пациентов.

По вопросам, требующим решения в срочном порядке, незамедлительно информируется руководство аудита и высшее руководство.

5.1.2.4. Действия, основанные на результатах аудита и последующего контроля аудитов

5.1.2.4.1. Действия, указанные в данном разделе руководства, такие как незамедлительные дейс оперативные действия, действия в разумные сроки и вопросы, требующие срочного принятия решения информирование, предназначены для выполнения в надлежащие и уместные сроки, соответствующими от риску для системы фармаконадзора. Устанавливаются приоритеты корректирующих и предупреждающих м для устранения выявленных критических и существенных недостатков (несоответствий). Точные сроки связанных с выявленным критическим недостатком (несоответствием), варьируются в зависимости от выводов и запланированного действия.

5.1.2.4.2. Руководство организации несет ответственность за обеспечение организации механизм позволяющим надлежащим образом решать вопросы, связанные с результатами аудита системы фармакон Комплекс мероприятий включает: анализ изначальной причины выявленного недостатка, анализ влияни результатов аудита и подготовку плана корректирующих и предупреждающих мероприятий.

5.1.2.4.3. Высшее руководство и лица, наделенные руководящими полномочиями, предпринимают вс эффективные меры по устранению недостатков, выявленных в процессе аудита. Выполнение согласован систематически контролируется. Информация о ходе реализации корректирующих и предупреждающих ме периодически доводится до сведения высшего руководства согласно запланированным действиям. Подт завершения комплекса корректирующих и предупреждающих мероприятий надлежащим образом документир Программа аудита предусматривает потенциальную возможность проведения контрольных аудитов, выпо мере необходимости, с целью подтверждения завершения выполнения согласованных действий.

5.1.3 Система качества и документирования

5.1.3.1. Компетентность аудитора и управления качеством аудиторской деятельности

5.1.3.1.1. Независимость и объективность аудита и работы аудитора

Организация назначает конкретное лицо, ответственное за деятельность по аудиту в области фар Деятельность по выполнению аудитов системы фармаконадзора является независимой. Руководство орг обеспечивает и документирует независимость и объективность аудитора.

Аудитор свободен от вмешательства в определение объема аудита, проведение аудита системы фар информирование о результатах аудита. Основная отчетность направляется высшему руководству, несу ответственность за исполнительскую и управленческую структуру, что позволяет аудитору выполнять обязанности и представить независимое и объективное аудиторское заключение. Аудиторы консультир экспертами, персоналом, участвующим в процессах по фармаконадзору, с лицом, уполномоченным по ф , при сохранении непредвзятого отношения и отсутствии влияния на объективность и качество выпол

5.1.3.1.2. Квалификация, профессионализм, опыт и непрерывное повышение квалификации аудитора

Аудитор обязан обладать и поддерживать требуемую квалификацию с точки зрения знаний, навыков способностей, необходимых для эффективного проведения аудиторских мероприятий системы фармакона 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.

5.1.3.1.3. Оценка качества аудиторской деятельности

Оценка аудиторской деятельности осуществляется посредством текущей и периодической оценки вс аудиторской деятельности, отзывов объекта аудита и самооценки аудиторской деятельности (контрол аудиторской деятельности, соблюдение кодекса поведения, программ аудита и аудиторских процедур)

5.1.3.2 Аудиты, проведенные внешними поставщиками аудиторских услуг

Основная ответственность за функционирование и эффективность системы фармаконадзора лежит на В случае если организация принимает решение прибегнуть к внешнему поставщику аудиторских услуг выполнения требований по аудиту системы фармаконадзора на основе данного раздела требований над практики фармаконадзора, следует соблюсти следующие требования:

1) требования и подготовка оценки аудиторского риска, стратегии аудита, программы аудита и о аудиторских заданий доводятся организацией до сведения внешних поставщиков услуг в письменной ф

2) объем работы, задачи и процедурные требования к проведению аудита доводятся организацией внешних поставщиков услуг в письменной форме;

3) организация обязана получить документальное подтверждение независимости и объективности в поставщиков аудиторских услуг;

4) внешний поставщик аудиторских услуг обязан соблюдать соответствующие разделы настоящего С

5.1.3.3. Хранение отчетов об аудитах

Отчеты об аудитах и сведения, подтверждающие завершение действий по результатам аудита, хран соответствии с требованиями, приведенными в разделе 2.

5.2. Требования к проведению аудита

5.2.1. Держатель регистрационного удостоверения

5.2.1.1. Требования к проведению аудита

Держатель регистрационного удостоверения обязан регулярно проводить основанные на риске ауди проверки своей системы фармаконадзора, включая аудит системы качества системы фармаконадзора, с обеспечения соответствия действующей системы качества предъявляемым требованиям. Даты проведени результаты проведенных аудитов и контрольные аудиты надлежащим образом документируются.

5.2.1.1.1. Уполномоченное лицо по фармаконадзору в Республике Казахстан

УЛФ получает отчеты о результатах аудита системы фармаконадзора и представляет информацию ау имеющим отношение к оценке рисков, включая сведения о состоянии выполнения корректирующих и пре мероприятий. УЛФ получает информацию о результатах любого аудита, имеющего отношение к системе фармаконадзора в Республике Казахстан, вне зависимости от места его проведения.

5.2.1.2. Уполномоченный орган, уполномоченная организация

5.2.1.2.1. Требования к проведению аудита

Уполномоченный орган, уполномоченная организация регулярно проводят независимые проверки зад фармаконадзора и регулярный аудит своей системы фармаконадзора и основанные на рисках аудиты си качества с целью обеспечения соответствия системы качества предъявляемым требованиям. Даты пров результаты проведенных аудитов и контрольные аудиты, надлежащим образом документируются.

5.2.1.2.2. Принятая методология

В целях обеспечения согласованного и гармонизированного планирования, реализации и отчетност проводимые в уполномоченном органе, уполномоченной организации, основываются на принятой термин методологии.

5.2.2. Требования к аудиторской отчетности

5.2.2.1. Отчетность держателя регистрационного удостоверения

5.2.2.1.1. Держатель регистрационного удостоверения включает пояснительную запись по критиче существенным результатам аудита системы фармаконадзора в мастер-файл системы фармаконадзора. Ос результатах аудита, держатель регистрационного удостоверения обеспечивает подготовку и реализац соответствующего плана, в котором подробно указываются корректирующие и предупреждающие меропри выполнения корректирующих и предупреждающих мероприятий в полном объеме запись в мастер-файле у удаления каких-либо сведений, касающихся аудита, из мастер-файла системы фармаконадзора требуют объективные подтверждающие данные.

5.2.2.1.2. Держатель регистрационного удостоверения обеспечивает включение списка всех запла проведенных аудитов в приложение к мастер-файлу системы фармаконадзора, выполнение всех заплани аудитов с соблюдением обязательств по отчетности, предусмотренных требованиями действующего зак Республики Казахстан по фармаконадзору, настоящего Стандарта и внутренними стандартами отчетнос результаты проведенных аудитов и контрольные аудиты надлежащим образом документируются.

5.2.2.2. Отчетность уполномоченного органа, уполномоченной организации

Уполномоченный орган, уполномоченная организация обеспечивают соблюдение обязательств по пре отчетности по выполненным аудитам в соответствии с требованиями действующего законодательства Р Казахстан по фармаконадзору, настоящего Стандарта и внутренними стандартами отчетности.

5.2.3. Конфиденциальность

С документами и информацией, собранной внутренним аудитором, обращаются с должным уровнем конфиденциальности и осмотрительности.

6. Система управления рисками

6.1. Введение

Процесс управления рисками состоит из трех взаимосвязанных и повторяющихся стадий:

1. Характеристика профиля безопасности лекарственного препарата, включая известные и неизвес

2. Планирование деятельности по фармаконадзору по характеристике рисков и выявлению новых ри повышения общего уровня знаний о профиле безопасности лекарственного препарата.

3. Планирование и осуществление деятельности по минимизации последствий рисков, а также оцен эффективности данной деятельности.

6.2. Структуры и процессы

6.2.1. Принципы управления рисками

Основной целью процесса управления рисками является обеспечение применения лекарственного пр максимально возможном превышении пользы определенного лекарственного препарата (или совокупност лекарственных препаратов) над рисками для каждого пациента и для целевых популяций в целом. Это либо путем увеличения пользы или путем снижения рисков. Процесс управления рисками носит циклич и состоит из повторяющихся этапов по определению и анализу рисков и пользы, оценке соотношения определением возможности оптимизации, выбору и планированию методов характеристики (минимизации внедрению мероприятий по характеристике (минимизации) рисков, сбору данных с мониторингом эффек принятых мер.

6.2.2. Ответственность за управление рисками в рамках организации

Основными организациями, непосредственно вовлеченными в планирование управления рисками лека препаратов, являются держатель регистрационного удостоверения и уполномоченный орган, ответстве регулирование процесса обращения лекарственных препаратов.

6.2.2.1. Держатель регистрационного удостоверения

В отношении процесса управления рисками, связанными с выпускаемым лекарственным препаратом, регистрационного удостоверения несет ответственность за:

1) обеспечение постоянного контроля рисков, связанных с применением лекарственного препарата требованиям действующего законодательства Республики Казахстан и представление получаемых резул уполномоченный орган;

2) принятие всех необходимых мер по минимизации рисков, связанных с применением лекарственно и для достижения максимально возможной пользы, включая обеспечение достоверности всей информаци представляемой держателем регистрационного удостоверения в отношении лекарственного препарата, активное обновление и представление новой информации по мере ее получения.

6.2.2.2. Уполномоченная организация

Обязанностями уполномоченной организации в отношении процесса управления рисками являются:

1) постоянный мониторинг пользы и рисков лекарственного препарата, включая оценку сообщений нежелательных реакциях, представленных держателем регистрационного удостоверения, медицинскими фармацевтическими работниками, пациентами и полученными из других источников информации, в случ необходимо;

2) принятие соответствующих мер по минимизации рисков, связанных с лекарственным препаратом, обеспечение получения максимально возможной пользы, включая обеспечение точности и полноты всей представляемой держателем регистрационного удостоверения в отношении лекарственного препарата;

3) обеспечение выполнения мероприятий по минимизации рисков на территории Республики Казахст

4) эффективный обмен данными с участниками системы фармаконадзора при наличии новой доступно Сюда входит предоставление информации в соответствующем формате пациентам, медицинским и фармац работникам, группам пациентов, научным сообществам;

5) обеспечение принятия соответствующих мер по минимизации рисков, при их определении, всеми регистрационного удостоверения, как оригинальных, так и генерических лекарственных препаратов;

6) представление информации другим уполномоченным органам, включающее уведомление о любой де обеспечению безопасности в отношении лекарственного препарата, в том числе об изменениях в инфо оригинальном лекарственном препарате.

6.2.3. Цели ПУР

6.2.3.1. ПУР содержит информацию, необходимую для выполнения следующих требований:

1) определять и характеризовать профиль безопасности лекарственного препарата;

2) указывать, каким образом способствовать дальнейшей характеристике профиля профиля безопас лекарственного препарата;

3) подтверждать документально меры по предотвращению или минимизации рисков, связанных с при лекарственного препарата, включая оценку эффективности данных мероприятий;

4) подтверждать документально выполнение пострегистрационных обязательств по обеспечению без применения, введенных при регистрации лекарственного препарата.

6.2.3.2. Для выполнения указанных требований ПУР содержит:

1) описание известной и неизвестной информации о профиле безопасности лекарственного препара

2) указания по степени уверенности в том, что эффективность лекарственного препарата, продемонстрированная у целевых популяций при проведении клинических испытаний, достигнется в по медицинской практике и документальному подтверждению возможной необходимости исследований эффек пострегистрационном периоде;

3) планирование способов оценки эффективности мер по минимизации рисков.

6.2.3.3. ПУР является динамично изменяющимся, самостоятельным документом, который обновляетс протяжении всего жизненного цикла продукции. Для лекарственного препарата, требующего составлен периодических отчетов по безопасности, некоторые части (модули) используются для обеих целей.

6.2.4. Структура плана управления рисками

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 риско
Часть VI Резюме плана управления рисками
Часть VII Приложения

Если ПУР составляется на несколько лекарственных препаратов, то для каждого из лекарственных предусмотривается отдельная часть.

6.2.5. Подробное описание каждой части плана управления рисками

6.2.5.1. Часть I ПУР «Обзорная информация по лекарственному препарату»

Данная часть представляет административную информацию о ПУР и обзорную информацию по лекарст препарату, на которое составляется ПУР.

Раздел включает:

6.2.5.1.1. 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.

6.2.5.1.2. 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 которого в последний раз обновлялась и представлялась часть (модуль).

6.2.5.1.3. 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 лекарственны 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 р рынке, текущий статус регистрации, пояснительные комментарии).

6.2.5.2. Часть II ПУР «Спецификация по безопасности»

Целью раздела является представление краткого обзора профиля безопасности лекарственного пре указанием известной информации по безопасности и определения разделов профиля, по которым безоп является достаточно изученной. Спецификация по безопасности представляет резюме важных идентифи рисков лекарственного препарата, важных потенциальных рисков и важной отсутствующей информации. 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 лекар препарата, программы его разработки и изучения, включая аспекты качества и их влияние на профил безопасности и эффективности лекарственного препарата, риска связанного с формой выпуска и иных модифицирующих профиль безопасности.

6.2.5.2.1. Модуль CI ПУР «Эпидемиология показаний по целевой популяции»

Эпидемиология показаний является предметом описания и оценки в данном разделе. Описание вклю уровня заболеваемости, распространенности, смертности, распространенных в целевой популяции соп заболеваний и по возможности представляется со стратификацией по возрасту, полу и расовому и (и этническому происхождению. Различия в эпидемиологии в разных регионах подвергаются оценке и опи Предоставляется информация о важных сопутствующих заболеваниях целевой популяции и возможном вл лекарственного препарата на сопутствующую патологию. Включается информация о предполагаемом наз лекарственного препарата, в частности, предназначено ли оно для профилактики заболеваний, для п некоторых серьезных исходов в связи с определенными заболеваниями или для торможения прогрессир хронического заболевания. Предоставляется краткий обзор места лекарственного препарата в терапе арсенале лекарственных препаратов.

6.2.5.2.2. Модуль CII ПУР «Доклиническая часть»

Данный модуль ПУР представляет резюме важных данных, полученных в результате доклинических и безопасности, в частности:

1) исследование токсичности (ключевые данные по токсичности, полученные в ходе исследования, хронической токсичности, репродуктивной токсичности, эмбриотоксичности, тератогенности, нефрото гепатотоксичности, генотоксичности, канцерогенности);

2) данные по общим фармакологическим свойствам (влияние на сердечно-сосудистую систему, вклю 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 на людях. Значимость данных определяется применительно к свойствам лекарственного препарата, ос целевой популяции и опыта применения подобных соединений или подходов к терапии при применении препаратов той же группы. Помимо этого, обсуждаются аспекты качества, в случае если они могут з отразиться на профиле безопасности лекарственного препарата (важная информация об активном веще примесях, в частности, генотоксических примесях). Если лекарственный препарат предназначен для женщинами детородного возраста, в документе упоминаются данные о репродуктивной токсичности и в развитие плода и о последствиях использования лекарственного препарата у данной группы пациенто особые группы населения рассматриваются в зависимости от утвержденных показаний и целевой попул необходимости наличия конкретных доклинических данных.

6.2.5.2.3. Модуль CIII ПУР «Воздействие лекарственного препарата в ходе клинических исследов испытаний)»

В разделе представляются данные о пациентах, включенных в клинические исследования (испытани группах пациентов изучался лекарственный препарат). Данные представляются в формате, удобном дл как правило, в форме таблиц (графиков). Объем исследуемой популяции подробно описывается с указ о количестве пациентов и временного промежутка (пациенто-лет, пациенто-месяцев), в течение кото подвергались воздействию лекарственного препарата. Данные по популяциям, включенным в клиническ исследования (испытания) стратифицируются в зависимости от типа исследования (испытания) (попул включенная в ослепленное рандомизированное исследование и популяции, включенные во все клиничес 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 популя группы (беременные женщины, кормящие матери, пациенты с почечной недостаточностью, печеночной недостаточностью, нарушениями сердечно-сосудистой системы, подгруппы населения с соответствующи 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 популя по педиатрическим и пожилым пациентам разделяются в соответствии с принятыми возрастными катего частности, по категориям 65-74, 75-84 и старше 85 лет для пожилых пациентов). Для лекарственных обладающих тератогенным действием, стратификация строится исходя из возрастных категорий женско популяции сообразно детородному потенциалу. Итоговые результаты представляются в конце каждой т 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, к уместно. В случае, если одна и та же группа пациентов включена в более, чем одно исследование (продолжение открытого наблюдения после окончания клинического исследования), она включается в т группе возраст – пол - раса один раз. В случае, если между таблицами возникает несоответствие п пациентов, даются соответствующие разъяснения.

Если ПУР представляется вместе с заявлением на внесение нового показания, отдельно в начале сводных таблицах представляются данные по новой лекарственной форме или способу введения, данны испытаний, специфичные для данного показания.

6.2.5.2.4. Модуль CIV ПУР «Популяции, не изученные в ходе клинических исследований (испытани

В модуле CIV ПУР представляется информация о том, какие подгруппы пациентов целевых популяци изучались или изучались лишь в ограниченной степени в пределах групп пациентов, включенных в кл исследования (испытания). Ограничения клинических исследований (испытаний) представляются с точ релевантности критериев включения и невключения в отношении целевых популяций, а также различий в зависимости от параметров испытаний (в частности, больничная или общая практика). Выводы о во прогнозирования безопасности для целевых популяций основываются на точной и подробной оценке ог имеющихся данных клинических исследований либо их отсутствии для каких-либо подгрупп. Также изл информация об ограничениях клинической базы данных в отношении выявления нежелательных реакций

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 следует 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 необходи 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 соответственным образом учитывающие наиболее пожилых представителей данной группы. Оценка влиян сопутствующей патологии или нарушения функции органов (почек, печени) применительно к данной по подгруппе делается с учетом возможного одновременного наличия нескольких факторов, в частности, множественной сопутствующей патологии и многокомпонентной лекарственной терапии, оказывающих од воздействие, модифицирующее профиль безопасности лекарственного препарата. Оценивается необходи проведения лабораторного скрининга в плановом порядке при назначении лекарственного препарата п данной подгруппе пациентов. В оценке отдельно рассматриваются нежелательные реакции, представля опасность для пожилых пациентов, как правило, головокружение или воздействие на центральную нер

3) беременных или кормящих женщин

Если в целевую популяцию входят женщины детородного возраста, рассматриваются последствия пр лекарственного препарата в период беременности и (или) кормления грудью. Если лекарственный пре предназначен специально для применения во время беременности, оцениваются результаты любых бере зафиксированных в ходе клинического изучения лекарственного препарата. Если условием включения исследование является применение контрацептивных средств, рассмотрение хода беременности также анализ причин, по которым принятые меры контрацепции оказались безуспешными (если применимо) и для использования в менее контролируемых условиях повседневной медицинской практики.

4) пациентов с нарушениями функции печени

6) пациентов с нарушениями функции почек

7) пациентов с прочими значимыми сопутствующими заболеваниями (в частности, сердечно-сосудис патологией, иммунодефицитными состояниями)

8) пациентов, степень тяжести заболевания которых отличается от изученной в ходе клинических

Рассматривается любой опыт применения у пациентов с различной степенью тяжести заболевания, если заявляемое показание ограничено в отношении пациентов с конкретной степенью тяжести заболе

9) подгрупп пациентов, являющихся носителями известного и релевантного генетического полимор

Рассматривается степень фармакогенетического влияния, применение у пациентов с неизвестными различными генотипами, последствия использования генетических биомаркеров в целевой группе паци Следует сделать оценку возможного влияния на целевую популяцию и определить насколько применени лекарственного препарата у пациентов с неизвестным или отличным генотипом представляет проблему безопасности.

Если потенциально клинически значимый генетический полиморфизм был определен, но не полность ходе клинической программы разработки, это следует рассматривать как отсутствующую информацию и потенциальный риск. Эта информация отражается в спецификации по безопасности и в плане фармакон Определение данного явления как проблемы по безопасности оценивается исходя из клинической знач возможных последствий.

10) пациенты различного расового и (или) этнического происхождения

Рассматривается опыт применения на пациентах различного расового и (или) этнического происхо влияние данного различия на эффективность, безопасность и фармакокинетику в целевых популяциях. наличия вероятности влияния различий расовой или этнической принадлежности на эффективность лек препарата, делается оценка возможной необходимости проведения пострегистрационных исследований .

6.2.5.2.5. Модуль CV ПУР «Пострегистрационный опыт применения»

Целью данного модуля ПУР является представление информации о количестве пациентов, получавши пострегистрационном этапе применения лекарственный препарат; особенностях применения в постреги медицинской практике, включая назначение особым группам пациентов, указанным в модуле CIV ПУР, пациентов, включенных в наблюдательные исследования (испытания), в ходе которых собираются данн безопасности и предпринимаются уполномоченные меры для приведения информации о безопасности лек препаратов в соответствие с имеющимися данными.

1. Модуль CV ПУР, подраздел «Уполномоченные действия и действия держателя регистрационного у связанные с безопасностью лекарственного препарата»

В подразделе указываются все уполномоченные действия на любом рынке (в том числе, предпринят инициативе держателя регистрационного удостоверения), предпринятые в связи с выявленными пробле безопасности лекарственного препарата. Этот перечень содержит перечисление и описание предприня уполномоченных действий с указанием страны и даты. При составлении обновлений ПУР, в данной час описываются действия, предпринятые с момента последнего представления ПУР с кратким описанием п принятия.

2. Модуль CV ПУР, подраздел «Результаты пострегистрационного применения, полученные не в ход исследований»

По результатам реализации лекарственного препарата на различных рынках держатель регистрацио удостоверения представляет совокупные данные по количеству пациентов, подвергшихся воздействию пострегистрационном этапе. По возможности эти данные стратифицируются по соответствующим катего включающим возраст, пол, показания, дозу и географический регион. В зависимости от лекарственно в случае необходимости представляются дополнительные переменные, в частности, количество курсов путь введения или продолжительность лечения. Осуществляется количественная и дифференцированная

воздействия с использованием обоснованной методики расчета исходя из особенностей применения и популяций. Выполнение расчета исходя из количества реализованного лекарственного препарата в ве количественном) измерении и соотнесения со средней рекомендуемой дозой возможно только в случае лекарственный препарат во всех случаях назначается в одной дозе и имеет одинаковый фиксированны применения (назначения), что не является применимым для большинства лекарственных препаратов.

Для лекарственных препаратов с различными путями введения расчет воздействия делается отдель представляется возможным. Уполномоченный орган имеет право запросить дополнительную стратификац воздействию, в частности, данные по воздействию в различных возрастных группах или в рамках раз утвержденных показаний. Однако, если лекарственный препарат применяется по различным показаниям режимах дозирования, либо присутствуют иные факторы, удовлетворяющие критериям стратификации, д регистрационного удостоверения изначально представляет данные с соответствующей стратификацией, когда это представляется возможным.

3. Модуль CV ПУР, подраздел «Результаты пострегистрационного опыта применения у групп пациен изученных в ходе клинических исследований (испытаний)»

Если пострегистрационное использование лекарственного препарата фиксируется у особых групп п определенных в модуле CIV ПУР, как подвергавшихся ограниченному воздействию или вовсе не подвер воздействию, то предоставляется оценка числа пациентов, подвергшихся воздействию, и метод расче зависимости от того, использовался ли лекарственный препарат по утвержденным показаниям или вне показаний к применению. При применении у педиатрической популяции осуществляется ссылка на моду раздел «Особые аспекты применения в педиатрии». Также представляется информация о профиле безоп лекарственного препарата в отношении этих особых групп пациентов по сравнению с остальной часть популяции. В подразделе представляется любая информация о возможном изменении профиля пользы (п эффективности) в особой группе пациентов. Любые особые группы пациентов, оказавшиеся в зоне пов пониженного риска в отношении конкретного аспекта профиля безопасности, также рассматриваются в оценки специфического риска в модуле CVI ПУР, но в данном разделе следует указание о рисках и г 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 об фактическое применение в медицинской практике отличается от применения, прогнозируемого в модул от одобренных показаний и противопоказаний к применению (использование вне утвержденных показан применению). В раздел включается информация, полученная из исследования использования лекарстве препарата (или в результате других обсервационных исследований, в которые включалось исследован к применению лекарственного препарата), включая исследования использования лекарственного препа проводимое по запросу уполномоченного органа для целей, отличных от управления рисками.

Применение не в соответствии с утвержденными показаниями включает, помимо прочего, неодобрен применение у педиатрических пациентов различных возрастных категорий и применение по неодобренн инструкции по медицинскому применению показаниям в случаях, если это применение происходит не в клинического исследования (испытания).

В случае, если у уполномоченного органа возникают опасения в отношении имеющегося применения лекарственного препарата не по утвержденным показаниям, держатель регистрационного удостоверени количественно оценивает данное применение с указанием использованного метода оценки получения д

5. Модуль CV ПУР, подраздел «Применение в ходе эпидемиологических исследований»

Подраздел включает перечень эпидемиологических исследований, включающих сбор и оценку данных безопасности. Представляется информация о названии исследования, типе исследования (в частности исследование, исследование случай-контроль), изучаемой популяции (включая страну и другие соотв популяционные характеристики), продолжительности исследования, количестве пациентов в каждой ка заболевании при необходимости и статусе исследования (завершено или продолжается). Если исследо опубликовано, в данный раздел ПУР включается ссылка, а в приложение 7 ПУР представляется соотве публикация.

6.2.5.2.6. 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 потенциал передозировки, как преднамеренной, так и случайной. Примеры включают лекарственные препараты с терапевтическим интервалом или лекарственные препараты, вызывающие обширные дозозависимые токси

реакции и (или) в отношении которых существует высокий риск преднамеренной передозировки у целе (в частности, при депрессии). В случае определения риска передозировки как проблемы по безопасн данному аспекту безопасности предлагаются дополнительные меры в состав соответствующих мер по м рисков, изложенных в части V ПУР.

2. Модуль CVI ПУР, подраздел «Потенциальный риск передачи инфекционных агентов»

Держатель регистрационного удостоверения осуществляет оценку потенциального риска передачи и агентов. Это связано с характером производственного процесса или используемыми материалами. Что вакцин, то рассматривается любой потенциальный риск передачи живого вируса.

3. Модуль CVI ПУР, подраздел «Потенциальный риск злоупотребления и использования в незаконны

В подразделе осуществляется оценка потенциального риска злоупотребления и использования в не целях. При необходимости в плане управления рисками рассматриваются меры по ограничению подобны частности, использование красителей и (или) ароматизаторов в лекарственной форме, ограниченный 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 возникно при приеме лекарственных препаратов. В частности, до поступления лекарственного препарата на ры регистрационного удостоверения обязан оценить общие источники ошибок при назначении (приеме) ле препарата. В ходе разработки и на этапе проектирования выхода лекарственного препарата на рынок принимает во внимание возможные причины возникновения ошибок при приеме лекарственных препарато Учитываются: наименование, характеристики формы выпуска (в частности, размер, форма и цвет лека формы и упаковки), инструкции по медицинскому применению (в частности, в отношении разведения, парентерального пути введения, расчета дозы) и маркировка. Необходимо следовать требованиям по читаемости этикетки и информации для пациента. Если использование лекарственного препарата имее потенциальный риск нанесения серьезного вреда из-за неправильного пути введения, следует рассмо о предотвращении подобного неправильного пути введения. Это опасение в особенности обоснованно, рутинной медицинской практики является введение лекарственного препарата одновременно с другими лекарственными препаратами, назначаемыми путем какого-либо опасного введения. В данном случае р возникновения ошибок при назначении лекарственного препарата рассматривается в качестве проблем безопасности.

В случае наличия форм с различной дозировкой лекарственного препарата оценивается достаточно визуальной (или физической) дифференциации между лекарственными препаратами с различными дозиро лекарственными препаратами, как правило назначаемыми или принимаемыми одновременно. В случае, е имеются другие лекарственные препараты с тем же действующим веществом, для которых не была подт биоэквивалентность, предпринимаются меры по предупреждению медицинских ошибок и минимизации рис

Если лекарственный препарат планируется использовать у слабовидящей группы населения, особое уделяется возможности совершения ошибки при приеме лекарственного препарата, рассматриваемой пр установлении риска в качестве проблемы по безопасности.

Оценивается риск и меры по предотвращению случайного проглатывания или других случаев непред использования детьми.

Осуществляется рассмотрение ошибок при приеме лекарственного препарата, выявленных в ходе ра продукта, включая клинические исследования (испытания) и представляется информация о самих ошиб потенциальных причинах и способах их устранения. В случае необходимости указывается, каким обра вышеупомянутые факты принимались во внимание на окончательных стадиях разработки лекарственного

В случае выявления в ходе пострегистрационного периода нежелательных реакций, явившихся резу медицинских ошибок, данная тема рассматривается в обновлении ПУР и предлагаются пути по минимиз

В случае изменения состава и дозировки лекарственного препарата, риск возникновения ошибок п лекарственного препарата рассматривается в качестве проблемы по безопасности, а меры, предприни держателем регистрационного удостоверения для предотвращения перепутывания между старым и новым лекарственным препаратом проводятся в рамках плана по минимизации рисков. Оценивается целесообр мероприятий по минимизации рисков в отношении изменений формы представления, размера упаковки, 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 медицинс

устройства).

5. Модуль CVI ПУР, подраздел «Особые аспекты применения в педиатрии»

В данном подразделе рассматриваются аспекты использования лекарственных препаратов в педиатр указанные в модуле CIV ПУР.

1) Проблемы, выявленные в плане педиатрических исследований

В подразделе указываются любые рекомендации по длительному последующему мониторингу безопасн эффективности при применении у пациентов педиатрической популяции. В случае, если данный аспект является предметом опасений по безопасности, предоставляются соответствующее объяснение и обосн

Предложения о проведении определенных долгосрочных педиатрических исследований (испытаний) рассматривается на момент подачи заявления на введение педиатрических показаний и, при наличии 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 педиатрической популяции либо какой-либо ее части в случае если нозология, являющаяся одобренны применения лекарственного препарата, встречается и в педиатрической популяции, но применение у является одобренным. Все возможные фактические направления применения лекарственного препарата разделе «Опыт пострегистрационного применения» (см. 6.2.5.2., модуль CV ПУР) и в подразделе «Ре пострегистрационного применения у групп пациентов, не изученных в ходе клинических исследований 6.2.5.3., модуль CV ПУР) ПУР.

6. Модуль CVI ПУР, подраздел «Прогнозируемое пострегистрационное использование»

Для предрегистрационных ПУР или подаче заявления на введение значительных изменений в показа медицинскому применению держатель регистрационного удостоверения предоставляет подробную информ прогнозируемом направлении применения, предполагаемом применении пациентами лекарственного преп 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 по применению.

6.2.5.2.7. Модуль CVII ПУР «Идентифицированные и потенциальные риски»

Данный модуль ПУР содержит информацию о важных идентифицированных и потенциальных рисках, св использованием лекарственного препарата, включая информацию о выявленных и потенциальных нежела реакциях, выявленном и потенциальном взаимодействии с другими лекарственными препаратами, проду 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 разделе и подробно оцениваются в соответствующем разделе ниже. В разделе указывается причинный проблемы по безопасности; информация о том, является ли данный аспект риска важным идентифициро важным потенциальным риском; дается обоснование по возможным необходимым мерам минимизации риск специальным исследованиям (испытаниям) по данному аспекту риска.

2. Модуль CVII ПУР, подраздел «Подробная информация о важных идентифицированных и важных пот рисках»

В разделе представляется подробная информация о наиболее важных идентифицированных и важных рисках. Данный раздел является кратким и не представляет собой выборку данных из таблиц и списк нежелательных реакций, возникших в результате клинических исследований (испытаний), или предлаг фактическое содержание раздела «Нежелательные реакции» инструкции по медицинскому применению.

Понятие важного риска зависит от нескольких факторов, включая воздействие на отдельного паци серьезность риска и влияние на здоровье населения. Как правило, любой риск, включенный в против или предупреждения и меры предосторожности инструкции по медицинскому применению, включается в . Взаимодействия, имеющие важное клиническое значение и важные фармакологические классовые эффе включаются в данный раздел. Кроме того, риски, не являющиеся настолько серьезными и не требующи предупреждений или мер предосторожности, но вероятность возникновения которых возможна в отноше значительной части исследуемой группы населения, влияющие на качество жизни пациента, и ведущие последствиям при отсутствии надлежащего лечения (в частности, сильная тошнота и рвота, связанна химиотерапией или иной лекарственной терапией), рассматриваются на предмет включения в данный р

Для некоторых лекарственных препаратов рассматриваются риски, связанные с утилизацией исполь

лекарственного препарата (в частности, для трансдермальных пластырей). Также возможны случаи во экологической опасности при утилизации лекарственного препарата из-за известного пагубного возд окружающую среду, в частности, вещества, являющиеся особенно опасными для водной флоры и фауны утилизируются на свалках.

Представление данных о рисках:

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 и синергичные факторы);

5) предотвратимость (т.е. предсказуемость, возможность предотвратить развитие или возможност на начальном этап6);

6) возможный механизм развития;

7) источник данных и уровень доказательности.

Данные по частоте развития приводятся с учетом и указанием источника данных по безопасности. развития не оценивается на основании данных спонтанных сообщений, поскольку данный метод не поз выполнять оценку параметра частоты с требуемым уровнем достоверности. Если в отношении важных идентифицированных рисков необходимо вычислить точную частоту, то основываются на систематическ исследованиях (в частности, клинические исследования (испытания) или эпидемиологические исследо которых известно точное число пациентов, подвергающихся воздействию лекарственного препарата, и пациентов, у которых отмечалось проявление соответствующего идентифицированного риска.

Знаменатель выражается с использованием соответствующих единиц измерения: в частности, колич пациентов, пациенто-дней или эквивалентных единиц (курсы лечения, рецепты). Указывается использ показатель частоты (в каких единицах измерения выражен знаменатель). Также указываются доверите интервалы. При использовании единицы измерения «количество пациентов в установленный промежуток основываются на предположении о том, что функция опасности является практически постоянной в те последующего времени. В противном случае ее следует разбить на соответствующие категории, в рам выполняется предположение о постоянстве. Это особенно важно, если длительность лечения представ фактор риска. В случае необходимости определяется период наибольшего риска. Частота идентифицир риска представляется для популяции в целом и для соответствующих популяционных подгрупп.

В отношении важных идентифицированных рисков, представляется информация о превышении частоты таковых в группе сравнения. Обобщаются данные по времени до начала развития нежелательных событ использованием методов оценки выживаемости. Используется функция совокупных рисков для представ по кумулятивной вероятности развития нежелательных реакций.

В отношении потенциальных рисков предоставляются данные о базисной частоте (распространеннос популяции.

Для большинства ПУР, включающих единичные лекарственные препараты, риски, касающиеся непосре показаний к применению или состава, как правило рассматриваются как отдельные проблемы по безоп 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 значител в отношении идентифицированных и потенциальных рисков, целесообразно классифицировать риски, чт какой риск имеет отношение к какому лекарственному препарату. Рекомендуется рассмотреть следующ

1) Риски, связанные с действующим веществом

В эту категорию входят важные идентифицированные или потенциальные риски, общие для всех сос лекарственных препаратов, способов введения и целевых групп населения. Вероятнее всего, в данну 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 внутр введения пролонгированного действия и форма для перорального введения. Дополнительные проблемы, случайного внутривенного введения, очевидно, не будут касаться лекарственных препаратов для пер введения.

3) Риски, связанные с целевой популяцией

Педиатрическая популяция представляет наиболее очевидный пример целевой популяции, в отношен возможно проявление дополнительных рисков, касающихся физического, психического и полового разв 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 отн наиболее часто используемых в целевой популяции лекарственных препаратов. Для каждого из них об имеющиеся данные и доказательная база, подтверждающая взаимодействие и возможный механизм. Дает потенциальным рискам для здоровья, возникающим по различным показаниям и в различных группах на Взаимодействия, являющиеся клинически важными, включаются в раздел ПУР об идентифицированных и рисках.

4. Модуль CVII ПУР, подраздел «Фармакологические классовые эффекты»

В разделе дается характеристика и оценка важных рисков, свойственных для фармакологического Оценивается соотнесение частоты развития нежелательных реакций при применении лекарственного пр частотой, характерной для других лекарственных препаратов данной фармакологической группы.

Если риск, возникновение которого является общим для других лекарственных препаратов фармако класса, не считается проблемой по безопасности в отношении лекарственного препарата, и, следова включается в перечень идентифицированных и потенциальных рисков, в подразделе представляются по доказательства.

6.2.5.2.8. 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; или

3) важная отсутствующая информация.

В случае, если ПУР включает несколько лекарственных препаратов, целесообразным в данном разд разделение обобщающей информации по проблемам по безопасности на подгруппы (аналогично представ 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 ре

6.2.5.3. Часть III ПУР «План по фармаконадзору»

Целью плана фармаконадзора является определение того, каким образом держатель регистрационно удостоверения планирует далее выявлять и (или) характеризовать риски, указанные в требованиях б План по фармаконадзору представляет структурированный план с целью:

1) выявления новых проблем по безопасности;

2) дальнейшей характеристики известных проблем по безопасности, включая определение факторов

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 по безопасности».

Деятельность по фармаконадзору подразделяется на рутинные мероприятия по фармаконадзору и до мероприятия по фармаконадзору. В отношении каждой проблемы по безопасности держатель регистраци удостоверения перечисляет запланированные со своей стороны мероприятия по фармаконадзору. Планы фармаконадзора являются соразмерными рискам лекарственного препарата. Если рутинные мероприятия фармаконадзору обоснованно оцениваются как достаточные для обеспечения надлежащего пострегистра мониторинга безопасности и не требуют дополнительных действий (в частности, исследований безопа основываются на «рутинном фармаконадзоре», направленном на дальнейшую работу с проблемами по бе

6.2.5.3.1. Часть III ПУР, раздел «Рутинные мероприятия по фармаконадзору»

Рутинные мероприятия по фармаконадзору представляют комплекс мероприятий, регулярно проводим регистрационного удостоверения с целью обеспечения выполнения требований действующего законодат

фармаконадзору Республики Казахстан. Мастер-файл системы фармаконадзора содержит подробную инфо системах и процессах, реализуемых держателем регистрационного удостоверения для достижения указ данная информация не дублируется в ПУР.

Уполномоченным органом осуществляется рекомендация держателю регистрационного удостоверения изменения действующих процедур сбора, верификации, оценки и представления информации о нежелате реакциях, полученных в рамках спонтанного репортирования. В этом случае в данном разделе держат регистрационного удостоверения приводит пояснение по изменениям в рутинной деятельности по фарм внесенных согласно рекомендациям уполномоченного органа.

Специальные опросники по последующему наблюдению за нежелательными реакциями

Если от держателя регистрационного удостоверения требуется составить или же он планирует исп специальные опросники для получения структурированной информации о выявленных нежелательных реа представляющих особый интерес, в приложении 6 ПУР представляются копии данных опросников. Испол специальных опросников в качестве последующего наблюдения за репортируемыми подозреваемыми неже реакциями причисляется к мерам рутинного фармаконадзора.

6.2.5.3.2. Часть III ПУР, раздел «Дополнительные мероприятия по фармаконадзору»

Держатель регистрационного удостоверения оценивает ситуации, требующих принятия дополнительн фармаконадзору по причине невозможности достижения цели по надлежащей оценке (изучению) риска п рутинных методов фармаконадзора.

Цели дополнительных мероприятия по фармаконадзору, как правило, различаются в зависимости от безопасности, на которые они направлены. Исследования в рамках плана фармаконадзора связываются по безопасности, обозначенными в спецификации по безопасности, вне зависимости от того, нацелен исследования на выявление и характеристику рисков или на оценку эффективности мероприятий по ми рисков. Держатель регистрационного удостоверения включает сюда все исследования (испытания), на изучение (оценку) проблем по безопасности, а также исследования (испытания), предоставляющую по информацию о безопасности, хотя при этом оцениваемые в рамках ПУР проблемы по безопасности могу в число приоритетов исследования. Это включает в себя ПРИБ, исследования в области фармакоэпиде фармакокинетические исследования, клинические исследования (испытания) или дополнительные докли исследования. При проведении данных исследований (испытаний) придерживаются требований соответс руководств и действующего законодательства Республики Казахстан.

Протоколы исследований (испытаний) в рамках плана по фармаконадзору представляются в приложе

Резюме отчетов по результатам исследований (испытаний), выполненных в рамках дополнительных по фармаконадзору, включаются в приложение к ПУР. Влияние новых данных на соотношение польза-ри лекарственного препарата тщательно оценивается и спецификация по безопасности, план по фармакон по минимизации рисков дорабатываются соответствующим образом с учетом полученных данных по безо

Особые ситуации по ПРИБ

Исследования, изучающие эффективность мер по минимизации рисков, включают в план фармаконадз особыми факторами опасности и подробно описывают в плане по минимизации рисков.

1) Исследования использования лекарственных препаратов

Исследования использования лекарственных препаратов проводятся по требованию уполномоченного целью мониторинга использования лекарственных препаратов на территории Республики Казахстан, ча оценкой механизмов компенсации государством населению средств, затрачиваемых на приобретение ле препаратов. Данный тип исследований непосредственно не предназначается для изучения аспектов бе лекарственных препаратов, но имеет возможность предоставления полезной информации об эффективно мероприятий по минимизации рисков и демографии целевых групп населения.

2) Совместные исследования

Если проблема по безопасности распространяется более чем на один лекарственный препарат (либ действующее вещество приходится несколько держателей регистрационного удостоверения), уполномоч рекомендует держателям регистрационного удостоверения проводить совместное ПРИБ. Проведение сов исследований является необходимым в случаях, когда количество пациентов ограничено (редкие забо неблагоприятные реакции наблюдаются редко. Уполномоченный орган способствует соглашению заинтер держателей регистрационного удостоверения разработать единый протокол для ПРИБ и совместно пров исследование. Если в течение разумного периода времени, определенного уполномоченным органом, заинтересованные держатели регистрационных удостоверений не пришли к соглашению о создании един , уполномоченный орган назначает проведение ПРИБ и определяет либо общий основной протокол или

элементы протокола, необходимый для соблюдения держателями регистрационного удостоверения в тре

3) Регистр

Регистр представляет вид проспективных неинтервенционных когортных исследований. Рекомендует предусмотреть в регистре включение группы сравнения, в связи с чем регистр заболеваний окажется предпочтительным, чем регистр, ограниченный определенным лекарственным препаратом. Протокол рег предусматривает внесение в реестр данных по пациентам, имеющих выписанные соответствующие лекар препараты или одно и то же заболевание.

6.2.5.3.3. Часть III ПУР, раздел «Планы действий по дополнительным требованиями по фармакона отношении проблем по безопасности»

При наличии дополнительных мероприятий по фармаконадзору, план действий в отношении каждой п 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 рутинный фармаконадзор». Помимо перечисления дополнительных мероприятий в пункте «Предлагаемое приложении 5 ПУР представляются протоколы (проект или другой документ) для проведения любых исс

6.2.5.3.4. Часть III ПУР, раздел «Сводная таблица по дополнительным мероприятиям по фармакон

В данном разделе представляется сводная таблица всех дополнительных мероприятий по фармакона включая планируемые даты этапов их выполнения.

6.2.5.4. Часть IV ПУР «Планирование пострегистрационных исследований эффективности»

Требования к ПРИБ относятся исключительно к одобренным показаниям, но не к исследованиям, за изучением дополнительных, не одобренных показаний. Исследования по безопасности, являющиеся осо обязательствами и (или) условием для получения удостоверения о государственной регистрации, так данную часть ПУР.

6.2.5.4.1. 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 док эффективности лекарственного препарата, а также указание на каких клинических исследованиях (ис конечных точках основана данная оценка. Осуществляется оценка твердости конечных точек, на кото оценка эффективности.

В разделе приводится краткая оценка необходимости проведения дальнейших пострегистрационных эффективности по следующим аспектам:

1) применимость данных об эффективности для всех пациентов в целевой популяции;

2) факторы, предположительно влияющие на эффективность лекарственного препарата в повседневн медицинской практике;

3) вариабельность терапевтического эффекта в субпопуляциях.

В данном разделе представляется сводная таблица запланированных исследований (испытаний) с у сроков и основных этапов выполнения. Проекты протоколов для данных клинических исследований (ис включаются в приложение 7 ПУР.

6.2.5.5. Часть V ПУР «Меры по минимизации рисков»

В соответствии со спецификацией безопасности держатель регистрационного удостоверения оценив мероприятия по минимизации рисков необходимы в отношении каждой проблемы по безопасности. План рисков включает подробную информацию о мероприятиях по минимизации рисков, предпринимаемых с це уменьшения рисков, связанных с каждой из установленных проблем по безопасности. Предлагаемые ме минимизации рисков по каждой из проблем по безопасности включают более одного мероприятия по ми рисков.

Мероприятия по минимизации рисков состоят из рутинных мероприятий по минимизации рисков и до мероприятий по минимизации рисков. Все мероприятия по минимизации рисков обязаны иметь четко об цель.

6.2.5.5.1. Часть V ПУР, раздел «Рутинные меры минимизация рисков»

Рутинные меры по минимизации рисков включают мероприятия (действия), проводимые в отношении

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 контролируемым и стандартизуемым форматом информирования медицинских, фармацевтических работник пациентов о лекарственном препарате.

1) Размер упаковки

Ограничение количества единиц выписанного лекарственного препарата является еще одним из рут мероприятий по минимизации рисков. При ограничении количества единиц выписанного лекарственного пациент вынужден обращаться к лечащему врачу через определенные меньшие промежутки времени, что процесс контроля его состояния и сократит время его нахождения без соответствующего наблюдения. упаковок на небольшое количество дозированных единиц (в особых случаях – на одну дозированную е является полезным в случае, если одним из основных рисков считается передозировка.

2) Регуляторный статус

Контроль условий, при которых лекарственный препарат делается доступным, снижает риски, связ использованием или неправильным применением. Достигается путем регулирования условий назначения получения пациентом лекарственного препарата.

При выдаче регистрационного удостоверения включают подробную информацию о любых условиях, ог поставок или использовании лекарственного препарата, включая условия, при которых лекарственный окажется доступным для пациентов. Как правило, это именуется «регуляторным статусом» лекарствен препарата. Данный статус включает информацию о рецептурном или безрецептурном отпуске лекарстве препарата. Статус ограничивает места распространения (в частности, ограничение применения в ста учреждении). В отношении лекарственных препаратов, приобретение которых возможно только по реце дополнительные условия, а именно классификация их на лекарственные препараты, отпускаемые тольк специальному рецепту.

Большинство проблем по безопасности соответствующим образом рассматриваются при осуществлени мероприятий по минимизации рисков. Тем не менее, в отношении некоторых рисков рутинные мероприя минимизации рисков оказываются недостаточными, поэтому требуются дополнительные мероприятия по рисков.

6.2.5.5.2. Часть V ПУР, раздел «Дополнительные мероприятия по минимизации рисков»

Дополнительными мероприятиями по минимизации рисков являются мероприятия по минимизации риск относящихся к рутинным мероприятиям по минимизации рисков. Дополнительные мероприятия по миними предлагаются, когда рутинные мероприятия являются недостаточными для обеспечения безопасного и использования лекарственного препарата. Ряд дополнительных методов по минимизации рисков основа информирования, выходящих за рамки инструкции по медицинскому применению и листка-вкладыша.

В отношении дополнительных мероприятий по минимизации рисков, представляется детальное описа обоснование необходимости их выполнения. В данный раздел включают только те мероприятия, которы безопасным и эффективным использованием, они научно обосновываются, разрабатываются и выполняют специалистами с соответствующей квалификацией.

Дополнительные мероприятия по минимизации рисков после их согласования с уполномоченным орга Республики Казахстан становятся условиями для получения регистрационного удостоверения. В соотв случаях полная информация о дополнительных мероприятиях по минимизации рисков (в том числе черн учебных материалов) представляется в приложении 9 ПУР.

1) обучающие материалы

Обучающие материалы не носят рекламный характер. Уполномоченный орган Республики Казахстан в согласование и утверждение обучающих материалов, разрабатываемых в рамках плана по минимизации

Для лекарственных препаратов, содержащих одно и то же действующее вещество, рекомендуется ра максимально близких по форме и содержанию обучающих материалов и материалов для пациентов.

6.2.5.5.3. Формат плана по минимизации рисков

В данном разделе рассматривается каждая проблема по безопасности, определенная в спецификаци 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 дополн мероприятию и обоснование необходимости;

5) способ оценки эффективности мероприятий по минимизации рисков с точки зрения достижения п 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 медицинско , представляется вместе с детальным описанием других рутинных мероприятий по минимизации рисков предложенных в связи с проблемами по безопасности.

6.2.5.5.4. Обновления плана по минимизации рисков

При обновлении ПУР следует включать оценку выполняемых рутинных и (или) дополнительных мероп минимизации рисков. Результаты официальной оценки мероприятий по минимизации рисков также включ данный раздел. В рамках данной критической оценки держатель регистрационного удостоверения выяв оценивает факторы, способствующие достижению поставленных целей по минимизации риска или привод низкому уровню эффективности мероприятий по минимизации рисков. Предоставляется комментарий в о возможной необходимости введения дополнительных и (или) изменения выполняемых мероприятий миним по каждой проблеме по безопасности.

6.2.5.5.5. Часть V ПУР, раздел «Оценка эффективности мероприятий по минимизации рисков»

Мероприятия по минимизации рисков представляют действия, направленные на предотвращение разв нежелательных реакций, снижение частоты развития или степени тяжести нежелательных реакций, а т минимизацию неблагоприятных последствий воздействия на пациента при развитии нежелательной реак лекарственный препарат. Оценку эффективности деятельности по минимизации рисков при реализации выполняют на протяжении всего жизненного цикла лекарственного препарата с целью убедиться, что неблагоприятные последствия, связанные с нежелательными реакциями, минимизированы и, следовател соотношение польза - риск лекарственного препарата оптимизировано.

В случае выявления неэффективности конкретной стратегии по минимизации рисков, разрабатывают внедряются альтернативные мероприятия. В определенных случаях в результате оценки возможен выво мероприятия по минимизации рисков не контролируют риски в требуемой степени для обеспечения при лекарственного препарата при превышении пользы над риском, что означает необходимость отзыва ле препарата с рынка или ограничения его применения только той подгруппой пациентов, в отношении к перевешивает риски.

6.2.5.6. Часть VI ПУР «Резюме плана минимизации рисков»

Резюме ПУР для каждого лекарственного препарата представляются для доступа общественности. Р включает ключевые элементы ПУР с особым выделением мероприятий по минимизации рисков. Что касае спецификации по безопасности рассматриваемого лекарственного препарата, то она содержит важную идентифицированных и потенциальных рисках, а также об отсутствующей информации.

Данный раздел ПУР содержит следующую обобщенную информацию, основанную на модулях CI, CVIII 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 ;

план пострегистрационного развития (в отношении безопасности и эффективности), включающий де описание и объяснение по всем мероприятиям, являющимся условиями получения регистрационного удо

6.2.5.6.1. Часть VI ПУР, раздел «Обзор эпидемиологии заболевания и резюме ожидаемой пользы»

Держатель регистрационного удостоверения обобщает данные по эпидемиологии заболевания (состо являющегося показанием к назначению лекарственного препарата, и детально описывается в модуле С

этом информация доносится до целевой популяции методом изложения фактов и на соответствующем неспециализированном языке. Если лекарственный препарат применяется в качестве диагностического используется при анестезии или имеет иные сходные показания, не связанные с конкретным заболева состоянием), данный раздел обзора опускается.

6.2.5.6.2. 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, обусловленн по безопасности. Что касается важных потенциальных рисков, разъясняются причины возникновения д а также возможных неопределенностей в их оценке (в частности, риск характерен для соединений да но не был выявлен в клинических исследованиях при назначении данного лекарственного препарата). важной отсутствующей информации указывается, какое влияние это оказывает на целевую популяцию и отражается на рекомендациях (в частности, наличие противопоказаний, предостережений).

6.2.5.6.3. Часть VI ПУР, раздел «Сводная таблица мероприятий по минимизации рисков по пробле безопасности»

В данном разделе перечисляются проблемы по безопасности и представляется резюме мероприятий минимизации рисков, предложенных для каждой проблемы по безопасности. При наличии более одного минимизации рисков (часть V ПУР), для каждого из них представляется отдельная таблица.

6.2.5.6.4. Часть VI ПУР, раздел «Планируемая пострегистрационная деятельность по оценке эффе развитию фармаконадзора»

Таблица в данном разделе представляет список планируемых мероприятий в отношении исследовани эффективности и дальнейшего изучения проблем по безопасности. Целью является представление обзо запланированного пострегистрационного развития лекарственного препарата в отношении оценки эффе фармаконадзора, а также рассмотрение основных этапов, связанных с каждым исследованием или меро Данная таблица объединяет таблицы из разделов 6.2.5.3.4.и 6.2.5.4.1. В каждой строке таблицы ук причина проведения исследования, название и краткое описание исследования, сроки и основные эта .

6.2.5.6.5. Часть VI ПУР, раздел «Резюме изменений, внесенных в ПУР»

В разделе представляется информация в табличной форме с перечнем всех существенных изменений ПУР, в хронологическом порядке. Информация включает, в частности, дату включения в план новых п безопасности или исключения обозначенных ранее, даты добавления или окончания новых исследовани безопасности, краткое резюме изменений, внесенных в план мероприятий по минимизации рисков, а т согласования данных изменений.

6.2.5.7. 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)

6.2.6. Взаимосвязь между ПУР и ПОБ

Основными пострегистрационными документами фармаконадзора являются ПУР и ПОБ. Главной целью интегрированная пострегистрационная оценка риска и пользы, в то время как целью ПУР является пр пострегистрационное управление балансом риска и пользы и планирование, таким образом данные док являются взаимодополняющими. ПОБ рассматривает общий профиль безопасности как часть интегрирова риска и пользы лекарственного препарата в установленные временные периоды, поэтому в нем рассма общий профиль риска и пользы лекарственного препарата (в гораздо более широком диапазоне возмож нежелательных реакций). Предполагается, что лишь небольшая часть рисков классифицируются как ва идентифицированные или важные потенциальные риски и рассматриваются в качестве проблем по безоп рамках ПУР.

В случае если ПОБ и ПУР представляются одновременно, ПУР отражает заключение по профилю безо эффективности, сделанное в ПОБ. В частности, если в ПОБ сделан вывод о выявлении нового сигнала отнесению к числу важных идентифицированных или важных потенциальных рисков, данный риск включа проблем по безопасности в обновленную версию ПУР, представляемую одновременно с ПОБ. План по фа и план минимизации рисков в этом случае соответствующим образом обновляются с отражением предло держателя регистрационного удостоверения по дальнейшему изучению данной проблемы по безопасност минимизации сопряженного риска.

6.2.7. Принципы оценки планов управления рисками

Основные вопросы, рассматриваемые при подготовке или пересмотре плана управления рисками для лекарственного препарата:

6.2.7.1. Спецификация по безопасности

1) включаются ли в спецификацию безопасности все соответствующие части;

2) пересматриваются ли все соответствующие данные при составлении спецификации по безопаснос имеются ли важные (нерешенные) вопросы из других разделов досье, нерассмотренные в спецификации безопасности;

3) если часть целевой популяции не изучалась, включены ли соответствующие проблемы по безопа связи с потенциальными рисками и отсутствующей информацией;

4) какие существуют ограничения базы данных по безопасности, и какую степень уверенности она в отношении правильности оценки профиля безопасности лекарственного препарата;

5) включает ли спецификация по безопасности оценку специфических рисков, в частности, примен одобренным показаниям, риск неправильного применения и развития зависимости, риск медицинской о передачи инфекционных агентов;

6) представляет ли спецификация по безопасности реальное отражение проблем по безопасности (выявленные риски, важные потенциальные риски и важная отсутствующая информация), касающихся лек препаратов;

7) содержит ли спецификация по безопасности генерического лекарственного препарата все пробл безопасности, установленные для референтного лекарственного препарата;

8) соответствует ли указанное место лекарственного препарата в терапевтическом арсенале пред назначению и современной медицинской практике.

6.2.7.2. План фармаконадзора

1) все ли проблемы по безопасности, устанавливаемые спецификацией по безопасности, включены фармаконадзора;

2) достаточно ли рутинных мероприятий по фармаконадзору (как это представлено в описании сис фармаконадзора) или имеется необходимость в проведении дополнительных мероприятий по фармаконад

3) дано ли четкое определение и описание деятельности по фармаконадзору в плане по фармакона является ли данная информация достаточной для идентификации или характеристики рисков или предс отсутствующей информации;

4) включает ли ПУР соответствующие и адекватные предложения для мониторинга медицинских ошиб применении лекарственного препарата;

5) являются ли предложенные дополнительные исследования (испытания) необходимыми и (или) пол

6) согласно представленным проектам протоколов исследований являются ли предлагаемые исследо фармаконадзора адекватными для изучения научных вопросов и выполнимыми;

7) определены ли соответствующие основные сроки и этапы в отношении предлагаемых мер, предст результатов и обновления плана фармаконадзора.

6.2.7.3. Планы пострегистрационных исследований безопасности

1) соответствует ли описание эффективности лекарственного препарата и информации об исследов конечных точках, на которых она основывалась, содержанию досье;

2) носят ли какие-либо из предложенных исследований рекламный характер (т.е. исследование, н перед собой достоверный научный вопрос в качестве первоочередной цели и предназначенное для пов на лекарственный препарат);

3) насколько надежны данные по эффективности и существует ли необходимость запроса на провед дальнейших исследований эффективности в качестве условия получения регистрационного удостоверен

6.2.7.4. Мероприятия по минимизации рисков

1) соответствующим ли образом информация о лекарственном препарате отражает все важные выявл важную отсутствующую информацию;

2) необходимо ли включить в информацию о лекарственном препарате потенциальные риски, достат актуальные в отношении безопасного и эффективного применения лекарственного препарата;

3) соответствует ли предлагаемая формулировка о рисках и их выявлении информации и рекоменда инструкции по медицинскому применению;

4) рассмотрел ли держатель регистрационного удостоверения пути снижения риска медицинских ош применении лекарственного препарата;

5) была ли эта информация включена в соответствующую информацию о лекарственном препарате, м 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 могут ли они быть о соразмерные рискам и адекватно обоснованные;

8) включено ли подробное описание предложенных методик для измерения и оценки эффективности по минимизации рисков и являются ли они целесообразными;

9) были ли критерии оценки эффективности дополнительных мероприятий по минимизации рисков оп изначально.

6.2.7.5. 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 уч 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 польз это еще не было сделано в ПОБ).

6.2.8. Системы качества и управление документацией

Несмотря на то, что в процесс написания ПУР вовлекается множество экспертов, окончательную ответственность за его качество, точность и научную целостность несет уполномоченное лицо по фа в Республике Казахстан. Держатель регистрационного удостоверения несет ответственность за обнов когда становится доступной новая информация, и применяет принципы обеспечения качества, изложен 2 «Требования к системе качества» данного руководства. Держатель регистрационного удостоверения контроль и документирование процедуры представления ПУР в уполномоченную организацию с указание представления и всех значительных изменений, внесенных в каждую версию ПУР. Данные записи, ПУР документы, имеющие отношение к информации в рамках ПУР, подвергаются проверке квалифицированным инспекторами по фармаконадзору.

6.3. Требования к представлению ПУР

6.3.1. Ситуации, в которых предоставляется ПУР

Представление ПУР или, в соответствующих случаях, его обновление, требуется в любое время в жизненного цикла лекарственного препарата.

6.3.1.1. При первичной подаче заявления на государственную регистрацию лекарственного препар 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 прои

Уполномоченная организация имеет право потребовать представление ПУР при заявлении на госуда регистрацию лекарственного препарата в иных случаях, когда обеспечение применения лекарственног при превышении пользы над риском требует введения дополнительных мероприятий по фармаконадзору мероприятий по минимизации рисков.

6.3.1.2. Уполномоченная организация запрашивает представление ПУР в следующих случаях:

1) при внесении значительных изменений в существующее удостоверение о государственной регист 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 - р

3) при продлении удостоверения о государственной регистрации, если в отношении лекарственног имеется существующий ПУР.

6.3.1.1. Требования в особых ситуациях

Как правило, представляются все части ПУР. Тем не менее, в некоторых случаях, описанных ниже соответствии с концепцией пропорциональности, некоторые части или модули опускаются, если тольк уполномоченный орган не представляет иных требований. Тем не менее, любые проблемы по безопасно выявленные в отношении референтного лекарственного препарата в разделе, исключенном из общего п ПУР, включают в модуль CVIII ПУР, за исключением случаев, когда они больше не являются актуальн

1) Первичная подача на регистрацию генерических лекарственных препаратов

В случае первичной подачи на регистрацию генерических лекарственных препаратов, для которых оригинальным лекарственным препаратам введен ПУР, разделы CII-CV спецификации по безопасности о Раздел CVI основан на представлении информации о проблемах по безопасности, установленных для о лекарственного препарата, если только генерический лекарственный препарат не отличается по свои настолько существенно, что это влияет на профиль безопасности, либо если иное не требует уполно орган. При условии, если в отношении оригинального лекарственного препарата не введено никаких дополнительных мероприятий по фармаконадзору или проведению исследований эффективности, в качес для получения регистрационного удостоверения, части III и IV ПУР и раздел о планируемом постреге развитии в части VI ПУР не представляются.

При представлении обновления ПУР, включается модуль CV ПУР.

2) Подача на включение нового показания по медицинскому применению лекарственного препарата, зарегистрированного на территории Республики Казахстан на протяжении 10 лет

При подаче заявления на включение нового показания на уже зарегистрированный на протяжении 1 территории Республики Казахстан лекарственный препарат, данные клинических исследований (испыта связанные с уже одобренными показаниями, исключаются из модуля CIII ПУР, а модуль CIV ПУР включ информацию только в отношении целевых групп популяции по новому показанию, если только уполномо не представляет иных требований. Тем не менее, возможно включение данных об опыте использования зарегистрированных лекарственных препаратов у особых групп населения, являющихся предметом расс модуля CIV ПУР.

При подаче заявления на первичную государственную регистрацию требования по представлению да разделам ПУР приведены в таблице 1.

Таблица 1. Требования к представлению информации по разделам ПУР при подаче заявления на пол 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	Часть II. Раздел CVIa	Часть II. Раздел CVII	Часть II. Раздел CVIII	Часть III	Часть IV	Час V

Новое активное вещество	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Биоаналог	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Генерический лекарственный препарат	+						+	+	+	+		*	+
Фиксированные комбинации	+	+	‡	‡	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Аналогичное активное вещество	+	+		*		+	+	+	+	+	+	+	

‡ Может опускаться в определенных
* Модифицированные требования

3) Первоначальный ПУР для лекарственных препаратов, находящихся в обращении на территории Ре 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 Каз 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

2. требование к ПУР не связано с подачей заявления на внесение значительного изменения в сущ регистрационное удостоверение, область применения, аспекты производственного процесса.

Если условие 2 не применимо, данные клинических исследований (испытаний), связанные с этими представляются в модуле CIII ПУР, а модуль CIV ПУР исключается. Обсуждение существующих пострег данных и их применимости к целевым группам пациентов подробно расписывается в разделе CV ПУР.

6.3.2. Обновление плана управления рисками

Если ПУР ранее представлен держателем регистрационного удостоверения при процедуре регистрац действующего вещества, любые последующие представления имеют вид обновления за исключением случ оговариваются иные требования. Каждое представление ПУР имеет четкий номер версии и датируется. относится к представлению ПУР полностью или только его части или модуля. Версии с изменениями, идентифицирующую информацию, представляются вместе с сопроводительным письмом, включающим подро изменений с момента последней представленной версии.

Сроки представления обновлений ПУР устанавливаются при его введении и также являются условие регуляторного статуса. Данные установленные сроки являются максимально допустимыми и не снимают ответственность с держателя регистрационного удостоверения по контролю профиля безопасности лек препарата и требование по представлению обновленного ПУР в случае выявления значительных измене соотношения польза-риск соответствующих лекарственных препаратов, включенных в ПУР, вне установ графика подачи обновлений.

Если с момента последнего представления в ПУР не вносится никаких изменений (т.е. плановое о происходит вскоре после окончания процедуры), держатель регистрационного удостоверения представ объясняющее отсутствие изменений, и по согласованию с уполномоченным органом не представляет об

Если не оговорено иное, в случаях, когда ПОБ и ПУР являются необходимыми для лекарственного плановые обновления ПУР представляются в то же время, что и ПОБ.

После обновления ПУР план по минимизации рисков при необходимости включает оценку эффективно результатов рутинных и (или) дополнительных мероприятий по минимизации рисков.

6.3.3. Прозрачность

Уполномоченная организация обеспечивает доступность отчетов по результатам оценки представля резюме ПУР через соответствующий веб-портал.

7. Организация работы с информацией о нежелательных реакциях на лекарственные препараты

7.1 Структуры и процессы

Раздел определяет основные процедуры сбора, регистрации и представления сообщений о нежелате реакциях на лекарственные препараты.

7.1.1. Сбор сообщений о нежелательных реакциях

Уполномоченная организация и держатель регистрационного удостоверения осуществляют сбор и уп всех сообщений о нежелательных реакциях, связанных с применением лекарственных препаратов, полу различных источников без предварительного запроса и по запросу.

Система фармаконадзора обеспечивает сбор достаточного количества сообщений о нежелательных р последующую научно обоснованную оценку, надлежащую оценку качества собранных сообщений о нежела реакциях в отношении подлинности, точности, последовательности, возможности проверки полноты да клинической оценки.

Система фармаконадзора позволяет своевременно валидировать отчеты о нежелательных реакциях и ими с уполномоченными органами и держателями регистрационных удостоверений в сроки, установленн законодательством.

7.1.1.1. Сообщения, полученные без запроса

7.1.1.1.1. Спонтанные сообщения

Спонтанное сообщение – это сообщение, которое специалист системы здравоохранения, пациент (п направляет в адрес уполномоченной организации, держателя регистрационного удостоверения или дру организации без предварительного запроса со стороны последних, и описывает одно или более нежел реакций у пациента, при назначении одного или более лекарственных препаратов. К спонтанным сооб относятся сообщения, полученные в ходе исследований или иных форм организованного сбора данных нежелательных реакциях на лекарственные препараты.

Первоисточником о нежелательной реакции является лицо, предоставившее информацию о развитии реакции. Если информация об одной нежелательной реакции поступает от нескольких первоисточников специалист системы здравоохранения, пациент (потребитель), данные по всем первоисточникам внося «Первоисточник» формы сообщения о нежелательной реакции.

Стимулирование получение сообщений, являющееся следствием «Обращений к специалистам системы здравоохранения», публикаций в прессе, опроса специалистов системы здравоохранения представител держателей регистрационных удостоверений или судебных исков в отношении класса лекарственных ср являются спонтанными сообщениями.

Сообщения о нежелательных реакциях от пациента или потребителя обрабатывают как спонтанные с независимо от последующего медицинского подтверждения.

В случае получения спонтанного сообщения о развитии нежелательного явления, без указания нал причинно-следственной связи, данное нежелательное явление рассматривается как нежелательная реа поступающие спонтанные сообщения, представляемые специалистами системы здравоохранения, пациент потребителями, рассматриваются как нежелательные реакции исходя из того, что их представление с предположение первоисточника сообщения о наличии взаимосвязи. Исключение составляют сообщения, репортером сделано указание об отсутствии взаимосвязи между нежелательным явлением и приемом ле препарата.

7.1.1.1.2. Сообщения о нежелательных реакциях, опубликованные в медицинской литературе

Научно-медицинская литература является важным источником информации для мониторинга профиля и соотношения польза-риск лекарственных препаратов, в особенности в отношении обнаружения новых связанных с безопасностью, либо актуальных вопросов по безопасности. Держатель регистрационного удостоверения проводит систематический обзор литературы широко используемых справочных баз данн одного раза в неделю, а также осведомлен о публикациях в медицинских изданиях и соответствующим информируют о них отдел безопасности компании. Обзор литературы включает использование баз данн содержащих максимальное количество ссылок на статьи, имеющие отношение к мониторируемому лекарс препарату

Держатель регистрационного удостоверения просматривает сообщения о нежелательных реакциях, п научно-медицинской литературе, в том числе опубликованные абстракты в материалах конференций ил монографий, для выявления и регистрации сообщения о нежелательных реакциях, представляющие собо сообщения или сообщения, выявленные в ходе неинтервенционных пострегистрационных исследований.

Если в публикации упоминается несколько лекарственных препаратов, то держатель регистрационн удостоверения рассматривает только те лекарственные препараты, которые определяются автором пуб

имеющие, по меньшей мере, возможную причинно-следственную взаимосвязь с выявленными нежелательн
. Это относится также к сообщениям, опубликованным в научно-медицинской литературе в стране, в
зарегистрирован препарат, но не осуществлялось коммерческое внедрение лекарственного препарата.

Валидные сообщения подлежат представлению в уполномоченный орган согласно требованиям действ
законодательства. Начало отсчета времени, установленного для представления сообщения о нежелате
, является момент, когда в распоряжении держателя регистрационного удостоверения оказалась инфо
случаю нежелательной реакции, отвечающая требованиям по минимальной информации как для срочного
репортирования. Оформляется один случай нежелательной реакции для каждого идентифицируемого пац
представляется ссылка на публикации для оценки информации. Ссылку на публикацию следует приводи
источник сообщения о нежелательной реакции.

7.1.1.1.3. Сообщения из других источников

Держатель регистрационного удостоверения в случае получения сообщения о нежелательной реакци
немедицинских источников, в частности, из непрофильной прессы или других средств информации, об
как спонтанное сообщение. Держатель регистрационного удостоверения прорабатывает случай для пол
минимальной необходимой информации, которая представляет собой валидное сообщение о нежелательн
Данный тип сообщений обрабатывается как спонтанные сообщения с применением к ним требований по
репортирования, как и для иных спонтанных сообщений.

7.1.1.1.4. Информация о подозреваемых нежелательных реакциях из Интернета или цифровых средс

Держатель регистрационного удостоверения регулярно просматривает Интернет или цифровые средс
информации (веб-сайт, веб-страница, блог, блог, социальная сеть, интернет-форум, чат-рум, порта
здравоохранения), находящиеся под его управлением на наличие потенциальных сообщений о нежелате
реакциях. В данном контексте цифровые средства информации считаются спонсируемыми компанией, ес
регистрационного удостоверения владеет, оплачивает или контролирует их. При этом пожертвование
или иное) в адрес организации (сайта) производителем лекарственных препаратов (держателем регис
удостоверения) не относится к владению, при условии, что производитель лекарственных препаратов
регистрационного удостоверения) не контролирует окончательное содержание сайта.

Периодичность просмотра указанных источников обеспечивает выполнение требований по времени п
валидных сообщений о нежелательных реакциях в уполномоченный орган, считая со дня размещения ин

Держатель регистрационного удостоверения ведет мониторинг специальных интернет-сайтов или ци
средств информации, таких как сайты поддержки пациентов или групп с определенными заболеваниями
информации, требующей составления сообщения. Периодичность мониторинга этих сайтов или цифровых
информации определяется рисками, связанными с мониторируемым лекарственным препаратом.

Случаи подозреваемых нежелательных реакций из Интернета или цифровых средств информации, пол
запроса, обрабатываются как спонтанные сообщения с применением к ним требований по времени репо
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. возможн
проверить правильность контактных данных составителя отчета (в частности, наличие действительно
электронной почты). Контактные данные используют только для целей фармаконадзора. Если отсутств
первоисточника, то в качестве страны первоисточника используют страну получения информации, в з
места проведения мониторинга.

Если держателю регистрационного удостоверения становится известно о сообщении нежелательной
описанной в цифровых средствах информации, спонсором которых компания не является, держатель
регистрационного удостоверения проводит оценку о необходимости срочного репортирования сообщени

7.1.1.2. Сообщения о нежелательных реакциях, полученные по запросу

Сообщения о нежелательных реакциях, полученные по запросу – сообщения, полученные от систем
организованного сбора данных, включают клинические исследования (испытания), неинтервенционные
(испытания), регистры, персонализированные программы использования незарегистрированных лекарст
препаратов, другие программы использования незарегистрированных лекарственных препаратов в связ
исключительными обстоятельствами из соображений сострадания и мониторинга заболеваний, опросы п
медицинских работников, или сбор данных по эффективности или приверженности пациентов. Сообщени
нежелательных реакциях, полученные от какой-либо из этих систем сбора данных, не относятся к сп
сообщениям.

В рамках процедуры репортирования сообщения о нежелательных реакциях, полученные по запросу,

полученные в ходе исследований (испытаний), подвергаются оценке причинно-следственной связи с ц
отнесения к случаям срочного репортирования.

7.1.2. Валидация сообщений

7.1.2.1. Срочному репортированию подлежат только индивидуальные сообщения о нежелательных ре
имеющие положительные результаты валидации. Все сообщения о нежелательных реакциях до их предст
уполномоченную организацию подвергаются валидации на наличие минимальной требуемой информации.
требуемая информация включает:

1) идентифицируемый репортер (первоисточник), который идентифицируется по имени или инициала
квалификации (в частности, врач, провизор, фармацевт, другой медицинский специалист, пациент (п
или другое лицо, не являющееся специалистом системы здравоохранения). Репортер считается иденти
случае наличия контактных данных, обеспечивающих возможность подтверждения сообщения или выполн
последующее наблюдение, при необходимости. Все стороны, представляющие информацию о случае неже
реакции, в том числе дополнительную информацию по запросу, являются идентифицируемыми. Если реп
желает представлять контактные данные, сообщение о нежелательной реакции является валидным при
организация, проинформированная о случае, способна подтвердить его напрямую с репортером;

2) идентифицируемый пациент, с указанием инициалов, идентификационного номера пациента, даты
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 первоисто
прямой форме об отсутствии наличия причинно-следственной связи между назначением лекарственного
нежелательной реакцией, и получатель (уполномоченный орган или держатель регистрационного удост
согласен с этим, сообщение определяется как не валидное индивидуальное сообщение о нежелательно
ввиду неполной требуемой минимальной информации. Сообщение определяется как не валидное индивид
сообщение о нежелательной реакции, если сообщается о перенесенной нежелательной реакции без пре
описания.

7.1.2.2. При сборе сообщений о нежелательных реакциях через Интернет или цифровые средства и
термин «идентифицируемый» относится к возможности проверки существования репортера (составителя
пациента.

7.1.2.3. При отсутствии какого-либо элементов минимальной информации, перечисленных в пункте
случай считается неполным и не подлежит процедуре срочного репортирования сообщения о нежелател
Уполномоченная организация и держатель регистрационного удостоверения осуществляют сбор недоста
сообщениях. Сообщения о нежелательных реакциях, с неполной минимальной информацией, регистрирую
системы фармаконадзора для использования в текущей деятельности по оценке безопасности.

7.1.2.4. Если одной стороне (уполномоченной организации или держателю регистрационного удост
становится известно, что репортер мог сообщить о нежелательной реакции также другой заинтересов
, сообщение, тем не менее, следует считать валидным сообщением о нежелательной реакции. Сообщен
нежелательной реакции включает всю важную информацию, необходимую для обнаружения дублирующего

7.1.2.5. При пострегистрационных неинтервенционных исследованиях, в случае наличия несогласи
исследователем и держателем регистрационного удостоверения или спонсором исследования по вопрос
причинно-следственной связи между назначением подозреваемого лекарственного препарата и развити
нежелательной реакции, случай не переводится в более низкую категорию по степени достоверности
В сообщении о нежелательной реакции представляются мнения исследователя, держателя регистрацион
удостоверения или спонсора исследования.

7.1.3. Последующая работа с сообщениями о нежелательных реакциях

7.1.3.1.При первоначальном получении неполной информации в сообщениях о нежелательных реакци
проводится последуюшая работа по получению дополнительной информации для проведения научной оце
развития нежелательных реакций.

7.1.3.2. Методы последующей работы направлены на оптимизацию сбора недостающей информации. У
сведения подтверждаются письменно по возможности. Деятельность по фармаконадзору ведется образо
мотивирующим первоисточник (репортер) представлять новую информацию, важную для научной оценки
безопасности.

7.1.3.3. В случаях, получения неполной информации непосредственно от пациента или потребител
предполагающего наличие нежелательной реакции, предпринимаются попытки получения согласия на ко
соответствующим медицинским работником, с целью получения дополнительной информации. В случае п

(полностью или частично) медицинским работником такого случая, отражают данную информацию в инд сообщении о нежелательной реакции, составленном потребителем или пациентом.

7.1.3.4. В отношении нежелательных реакций, связанных с применением лекарственных препаратов биологического происхождения, указывается точное торговое название лекарственного препарата и н

7.1.4. Управление данными

7.1.4.1. Обращение и хранение электронных данных и бумажных сообщений о нежелательных реакци осуществляется таким же образом, как и другие медицинские записи, включая соблюдение требований обеспечению конфиденциальности в отношении идентифицируемости пациентов и репортеров, и в соотв требованиями законодательства о неприкосновенности данных. Не разглашаются идентифицируемые пер сведения о специалистах (репортерах) системы здравоохранения, составляющих отчеты.

7.1.4.2. Доступ к документам и базам данных предоставляется только уполномоченному персоналу обеспечения сохранности и конфиденциальности данных по фармаконадзору. Требование по обеспечени безопасности данных распространяется на все этапы прохождения и обращения данных, а также на вр передачи.

7.1.4.3. В случае передачи данных фармаконадзора в пределах организации или между организаци применяется такой механизм, при котором имеется подтверждение того, что все уведомления получен процесс подтверждения и (или) сверки. Информация по сообщению о случае развития нежелательной р передается только между заинтересованными лицами в анонимном формате.

7.1.4.4. Обеспечен «онлайн» доступ к данным в электронном формате.

7.1.4.5. Процедура использования терминологии мониторируется и валидируется с помощью систем аудита или в виде периодической выборочной оценки системы обеспечения качества. Персонал обучае ввода данных по использованию терминологий. Квалификация персонала периодически подтверждается. нежелательных реакциях, полученные от первоисточника (репортера), обрабатываются непредвзято, б трансформации информации и вмешательства, а также во время ввода данных или передачи электронны исключены приписывания. Сообщения содержат дословный текст, используемый в первоисточнике, или перевод. Исходный дословный текст кодируется с использованием соответствующей терминологии.

7.1.4.6. Хранение данных в электронном формате обеспечивает прослеживаемость («аудиторский с введенных или измененных данных, в том числе даты и источники полученных данных, а также даты и передачи данных.

7.1.4.7. Регулярно проверяется база данных для обнаружения и обработки дублирующих сообщений нежелательных реакциях.

7.1.5. Управление качеством

7.1.5.1. Уполномоченная организация и держатель регистрационного удостоверения имеет систему качеством для соответствия необходимым стандартам качества на каждой стадии обращения с сообщен нежелательных реакциях, как сбор, передача, управление данными, кодирование и архивирование дан валидация случая, оценка случая, получение последующей информации и представление индивидуальны нежелательных реакциях. Соответствие сохраненных данных исходным сообщениям и сообщениям, содер информацию о последующей оценке, проверяют с помощью процедур контроля качества, для валидации сопоставлением с исходными данными или их изображениями. Для чего обеспечен ограниченный доступ первоисточника (в частности, письма, сообщения по электронной почте, записи телефонных разговор включают подробные сведения о реакциях) или изображению данных источника.

7.1.5.2. Письменные стандартные рабочие процедуры обеспечивают четкое распределение ролей и ясность поставленных задач для всех задействованных сторон. Разработано и внедрено положение о контроле и изменение системы. Требование распространяется на деятельность, на которую заключен третьими сторонами. Процедуры третьих сторон проверяются на соответствие применяемым требования

7.1.5.3. Проводится соответствующее обучение персонала, непосредственно осуществляющего фарм также персонала других отделов, которые получают или обрабатывают сообщения по безопасности (в отдел клинической разработки, продаж, медицинской информации, юридический, контроля качества). включает соответствующие разделы законодательства и руководств в сфере фармаконадзора, а также обучение по осуществлению обработки отчетов.

7.1.6. Особые ситуации

7.1.6.1. Использование лекарственных препаратов во время беременности или кормления грудью

7.1.6.1.1. Беременность

Проводится отслеживание случаев, в которых эмбрион или плод подвергались воздействию лекарст

средств (посредством воздействия на мать, либо передачи лекарственного средства через сперму по воздействия на отца) для сбора информации об исходе беременности и возможном влиянии на развити Принимается во внимание длительность периода полувыведения действующего вещества (или одного из метаболитов) при оценке возможности воздействия на плод лекарственного препарата, в случае его зачатия.

Обеспечивается наличие наиболее подробных сведений в сообщениях о воздействии лекарственных время беременности с целью возможности выполнения оценки причинно-следственной связи. Для этих разрабатываются и используются стандартные вопросники.

Отдельные случаи с нежелательным исходом, связанные с приемом лекарственных препаратов во вр беременности, классифицируются как серьезные нежелательные реакции и подлежат срочному репортир 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; и

3) сообщения о подозреваемых нежелательных реакциях у новорожденного, которые классифицируют серьезные.

Не подлежат срочному репортированию иные случаи, такие как сообщения о прерывании беременнос информации о врожденном пороке развития, сообщения о воздействии на беременность без данных об сообщения, в которых имеется нормальный исход без подозреваемой нежелательной реакции. Данные с обрабатываются, как и другие сообщения о нежелательных реакциях на лекарственный препарат.

В определенных случаях все сообщения о воздействии лекарственного препарата в период беремен подлежат срочному репортированию. Данное требование или условие включается в ПУР и обусловлено противопоказаний по применению во время беременности или выраженной тератогенностью лекарственн и необходимостью обязательного тщательного последующего мониторинга (в частности, в отношении т изотретиноина).

При выявлении сигнала о возможном тератогенном эффекте (в частности, группа сходных аномальн незамедлительно уведомляют уполномоченный орган и уполномоченную организацию.

7.1.6.1.2. Кормление грудью

Подлежат сообщению подозреваемые нежелательные реакции, возникшие у младенцев после воздейст лекарственного средства при его проникновении в грудное молоко.

7.1.6.2. Использование лекарственного препарата в педиатрии и для пожилых людей

В случае получения сообщения от специалиста системы здравоохранения, пациента или потребител все возможные усилия для получения информации о возрасте или возрастной группе пациента, для ус потенциальных сигналов безопасности, характерные для определенной группы населения.

Уполномоченная организация и держатель регистрационного удостоверения осуществляют мониторин последующих проблем по безопасности и принимают соответствующие меры по работе с ними в случае лекарственного препарата среди групп пациентов, не включенных в утвержденную инструкцию по меди применению. Держатель регистрационного удостоверения и уполномоченная организация мотивируют со представление сообщений обо всех подозреваемых нежелательных реакциях в случаях применения сред населения, не включенных в инструкцию по медицинскому применению.

7.1.6.3. Сообщения о передозировке, злоупотреблении, неправильном применении, медицинских ош воздействии, связанном с профессиональной деятельностью.

В случае если передозировка, злоупотребление, неправильное применение, медицинская ошибка, в связанное с профессиональной деятельностью, не привели к развитию нежелательной реакции, они не процедуре срочного репортирования. Эти данные учитываются в соответствующем ПОБ и ПУР, если это случае если сообщения содержат данные по безопасности, влияющие на соотношение польза-риск лека препарата, в этом случае уполномоченные органы уведомляются в соответствии с требованиями закон

7.1.6.4. Отсутствие терапевтической эффективности

Регистрируются сообщения об отсутствии терапевтической эффективности и выполняется последующ обеспечению полноты информации. Данные сообщения не подлежат срочному репортированию и учитываю следующих случаях требуется представление сообщений об отсутствии терапевтической эффективности -дневного срока: отсутствие терапевтической эффективности при применении лекарственного препара лечения заболеваний, представляющих угрозу жизни (включая угрожающие жизни инфекционные заболев вызванные чувствительными микроорганизмами, либо развитием нового устойчивого штамма бактерии,

считавшегося восприимчивыми), а также в случае, если подозреваемыми лекарственными препаратами вакцины и контрацептивы.

В отношении вакцин сообщаются случаи отсутствия эффективности, в частности, для выделения по сигналов о сниженной иммуногенности в подгруппе вакцин, сниженном иммунитете или замещении штам сигналы требуют оперативных действий и дальнейшего изучения в пострегистрационных исследованиях .

7.1.7. Срочное репортирование индивидуальных сообщений о нежелательных реакциях и иной инфор безопасности лекарственного препарата

Представлению в уполномоченную организацию подлежат только сообщения о нежелательных реакция валидацию. Отсчет времени для срочного репортирования сообщений начинается с того момента, как информация, содержащая минимальные критерии для представления сообщения, стала доступна держате регистрационного удостоверения, включая медицинских представителей и подрядчиков. Эта дата счит начала отсчета («день ноль»).

В тех случаях, когда держатель регистрационного удостоверения установил контрактные договоре лицом или организацией, существуют точные процедуры и подробные соглашения между держателем рег удостоверения и лицом (организацией), для обеспечения выполнения держателем регистрационного уд обязательств по представлению сообщений о нежелательных реакциях. Данные процедуры определяют, процессы обмена информацией о безопасности, в том числе временные шкалы и обязанности по предст сообщений о нежелательных реакциях в уполномоченные органы. Избегают дублирования представления уполномоченные органы.

В отношении индивидуальных сообщений о нежелательных реакциях, описанных в научно-медицинско отсчет времени («день ноль») начинается от даты осведомленности о публикации, содержащей минима информацию. Существуют подробные соглашения для гарантирования того, что держатель регистрацион удостоверения выполняет требования законодательства по репортированию, в случае наличия контрак договоренностей с лицом (организацией) по выполнению поисков информации в литературе и (или) по 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 дополнительной информации. Важная последующая информация, подлежащая составлению сообщения – но медицинская или административная информация, которая оказывает влияние на оценку или управление которая может изменить ее критерии тяжести. Несущественная информация включает обновленные комм оценке случаев или исправления типографических ошибок предыдущих версий.

7.1.7.1. Требования по срочному репортированию сообщений о нежелательных реакциях

Держатель регистрационного удостоверения в срок до 15 календарных дней от даты получения сам или уполномоченным представителем минимальной требуемой информации (п.7.1.7.) представляет в уп организацию:

1) сообщение о серьезной нежелательной реакции на лекарственный препарат, выявленной на терр Республики Казахстан;

2) сообщение о серьезной непредвиденной нежелательной реакции на лекарственный препарат, выя территории иных стран.

Установленный срок репортирования применяется к первичной и к последующей информации о нежел реакции на лекарственных препарат.

В случае переведения нежелательной реакции из категории серьезной нежелательной реакции в не нежелательную реакцию, данная информация представляется в уполномоченный орган в срок не более календарных дней.

7.1.7.2. Способ и форма представления сообщений о нежелательных реакциях

Держатель регистрационного удостоверения представлять индивидуальные сообщения о нежелательн уполномоченную организацию в электронном формате. Формат индивидуальных сообщений о нежелательн соответствует руководству Международной конференции по гармонизации «Управление данными по клин безопасности-элементы данных для передачи сообщений об индивидуальных случаях нежелательных реа При составлении сообщении о нежелательных реакциях руководствуются действующей версии Медицинск терминологии MedDRA Международной конференции по гармонизации (ICH).

7.1.7.3. Требования по срочному репортированию иной информации по безопасности лекарственных

Срочному представлению в срок до 15 календарных дней подлежит следующая важная информация по

, которая свидетельствует об изменениях в соотношении польза-риск лекарственного препарата:

1) превышение ожидаемой частоты серьезных нежелательных реакций, которое оказывает влияние н польза-риск лекарственного препарата;

2) ограничения в распространении лекарственного препарата, отзыв, непродление, аннулирование приостановка действия регистрационных удостоверений на территории других стран по причинам, свя безопасностью и эффективностью лекарственного препарата, инициированные уполномоченными органам держателями регистрационных удостоверений данного лекарственного препарата;

3) внесение существенных изменений в рекомендации по медицинскому применению на территории д по причинам, связанным с безопасностью лекарственного препарата;

4) проблема по безопасности, выявленная в ходе неинтервенционного пострегистрационного иссле клинического исследования или доклинического исследования;

5) данные по безопасности, установленные в результате деятельности по выявлению сигнала, кот оказывают влияние на соотношение польза-риск;

6) проблемы по безопасности, связанные с применением лекарственного препарата не в соответст утвержденной инструкцией по медицинскому применению;

7) проблемы по безопасности, связанные с ошибочной информацией в утвержденной инструкции по применению или в маркировке лекарственного препарата;

8) недостаточная эффективность (или ее отсутствие) лекарственных препаратов, применяемых при 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. П вышеуказанной информации по безопасности или эффективности лекарственного препарата осуществляет незамедлительно, как только о ней становится известно держателю регистрационного удостоверения уполномоченному представителю. В представляемой информации описывают вышеуказанные данные по бе или эффективности и действия или меры, предлагаемые в отношении подозреваемого лекарственного п Указанные аспекты профиля безопасности подлежат отражению и анализу в соответствующих разделах лекарственного препарата.

7.2. Сбор сообщений о нежелательных реакциях

7.2.1. Обязанности уполномоченной организации

Уполномоченная организация создает систему сбора и регистрации всех сообщений о подозреваемы нежелательных реакциях, выявленных на территории Республики Казахстан и на которые обращают вни специалисты системы здравоохранения, пациенты или потребители, либо держатель регистрационного . Уполномоченный орган принимает все соответствующие меры для мотивирования специалистов систе здравоохранения на представление сообщений о подозреваемых нежелательных реакциях в уполномочен организацию.

В целях оптимизации процедуры представления информации о нежелательных реакциях стандартные структурированные бланки на веб-основе широкодоступны на веб-порталах вместе с информацией о ра способах представления информации о подозреваемых нежелательных реакциях, связанных с применени лекарственных препаратов.

Уполномоченная организация обеспечивает включение в единую базу данных нежелательных реакций представленных и оцененных как валидные сообщений о серьезных нежелательных реакциях, выявленны территории Республики Казахстан.

Принимаются меры по выражению признательности за работу по представлению сообщений о нежелат реакциях, включая представление дополнительной информации репортерами.

При представлении сообщений о нежелательных реакциях со стороны держателя регистрационного у уполномоченная организация привлекает держателя регистрационных удостоверений к последующей раб сообщениями.

Уполномоченная организация обеспечивает систему информирования о любой подозреваемой нежелат реакции, на которую обратили внимание специалисты любого другого органа, ведомства, учреждения организации, ответственного за безопасность пациентов, и чтобы эти сообщения были представлены национальную базу данных.

7.2.2. Обязанности держателей регистрационных удостоверений

Каждый держатель регистрационного удостоверения имеет систему сбора и регистрации всех сообщ

подозреваемых нежелательных реакциях, доведенных до его сведения, как представленные в рамках с репортирования специалистами системы здравоохранения, пациентами или потребителями, так и получ пострегистрационных исследований. Держатель регистрационного удостоверения создает механизмы, о возможность прослеживания и последующей работы с сообщениями о нежелательных реакциях.

Обязанность по сбору сведений о подозреваемых нежелательных реакциях держателей регистрацион удостоверений распространяется на сообщения, относящиеся к лекарственным препаратам, владение к исключаются на основе названия действующего вещества, состава, номера партии, способа введения, первоисточника или страны развития подозреваемой нежелательной реакции.

7.2.2.1. Спонтанные сообщения

Держатель регистрационного удостоверения регистрирует все спонтанные сообщения о подозреваем нежелательных реакциях, возникающих в Республике Казахстан или за его пределами. Это включает с подозреваемых нежелательных реакциях, полученные в электронном виде или какими-либо другими под способами. Держатель регистрационного удостоверения использует свои веб-сайты для содействия сб о подозреваемых нежелательных реакциях, предоставив бланки для составления сообщений о нежелате реакциях или соответствующие контактные данные для прямой связи.

7.2.2.2. Сообщения, полученные по запросу

Держатель регистрационного удостоверения регистрирует все сообщения о подозреваемых нежелате реакциях, выявленных в ходе пострегистрационных исследований на территории Республики Казахстан пределами. В число сообщений, полученных по запросу, входят сообщения, полученные по результата организованного сбора данных, инициируемого, управляемого или финансируемого держателем регистр удостоверения. Они также включают неинтервенционные пострегистрационные исследования, программы использования лекарственного препарата в связи с исключительными обстоятельствами из соображени , персонализированные программы использования незарегистрированного лекарственного препарата, д программы поддержки пациентов и мониторинга заболеваний, реестры, программы поддержки пациентов информации об эффективности или приверженности пациентов лечению.

Держатель регистрационного удостоверения имеет механизмы сбора полной и всесторонней информа при первичном составлении сообщений по результату получения спонтанного сообщения в целях обесп возможности выполнения надлежащей оценки и в случае применимости требований по срочному репорти уполномоченную организацию.

7.2.2.2.1. Сообщения, полученные в ходе неинтервенционных исследований

В отношении данных неинтервенционных исследований, проводится различие между исследованиями первичных данных напрямую от пациентов и специалистов системы здравоохранения и дизайнами иссле основанные на вторичном использовании данных, такие как пересмотр медицинских карт или электрон здравоохранения, систематические пересмотры или мета-анализы.

Сообщение составляется в случае, когда репортером или держателем регистрационного удостовере предполагается наличие как минимум возможной причинно-следственной связи с подозреваемым лекарс препаратом; сообщения о нежелательных явлениях, в которых причинно-следственная связь оценивает сомнительная, включают в заключительный отчет об исследовании.

1) в отношении неинтервенционных исследований с первичным сбором данных напрямую от пациенто специалистов системы здравоохранения, представлению подлежат сообщения о нежелательных реакциях которых репортер или держатель регистрационного удостоверения имеет подозрения о возможной причинно-следственной связи с подозреваемым лекарственным препаратом. Исследователи направляют соответствующие уполномоченные органы, если это применимо, другие сообщения о нежелательных реа отношении которых имеются подозрения в связи с лекарственными препаратами, не входящими в число и где отсутствуют взаимодействия с исследуемым лекарственным препаратом;

2) при проведении неинтервенционных исследований, основанных на вторичном использовании данн представление сообщений о выявляемых нежелательных реакциях не требуется. Все данные по выявлен нежелательным реакциям суммируются в заключительном отчете по исследованию;

3) в случае сомнений держатель регистрационного удостоверения уточняет требования о представ сообщений о нежелательных реакциях в уполномоченной организации;

4) держатель регистрационного удостоверения соблюдает требования законодательства, применяем представлению сообщений о случаях подозреваемых нежелательных реакций в организации этики и исс

7.2.2.2.2. Программа использования лекарственного препарата в связи с исключительными обстоя соображений сострадания, персонализированная программа использования незарегистрированного лека

препарата

Если держатель регистрационного удостоверения или специалист системы здравоохранения извещен подозреваемую нежелательную реакцию в рамках проведения программы использования лекарственного связи с исключительными обстоятельствами из соображений сострадания или персонализированной про использования незарегистрированного лекарственного препарата, сообщения о нежелательных реакция представляются следующим образом:

1) в случае если нежелательная реакция выявляется при выполнении активного поиска, представл только о нежелательных реакциях, для которых причинно-следственная связь с применением подозрев лекарственного препарата определяется первоисточником или держателем регистрационного удостовер минимум, как возможная. Их следует рассматривать как сообщения о нежелательных реакциях, получе запросу;

2) в случае если нежелательная реакция выявляется не в рамках активного поиска или запроса, нежелательные и непреднамеренные реакции на лекарственный препарат рассматриваются как сообщени подозреваемой нежелательной реакции, полученной не по запросу, и сообщение представляется соотв образом.

7.2.2.2.3. Программа поддержки пациентов

Программа поддержки пациентов – схема организованного сбора данных, где держатель регистраци удостоверения собирает данные, относящиеся к применению лекарственного препарата. Примерами явл пострегистрационные программы поддержки пациентов и мониторинга заболеваний, мониторинг пациент информации о приверженности пациентов лечению, мониторинг в рамках систем компенсации или возме

Можно вести активный поиск нежелательных реакций в ходе выполнения различных типов систем ор сбора данных, в этом случае их учитывают как сообщения, полученные по запросу. Составляются отч нежелательные реакции, где репортером или держателем регистрационного удостоверения подозревает минимум возможная причинно-следственная связь.

В случае если в рамках системы организованного сбора данных нежелательная реакция была выявл рамках активного поиска или запроса, все нежелательные и непреднамеренные реакции на лекарствен которые были сообщены держателю регистрационного удостоверения специалистом здравоохранения или рассматривают как сообщения о подозреваемой нежелательной реакции, полученной не по запросу, и представляются соответствующим образом.

7.2.2.3. Сообщения, опубликованные в научно-медицинской литературе

Держатель регистрационного удостоверения осуществляет мониторинг публикаций в научно-медицин литературе во всех странах, в которых разрешено применение соответствующих лекарственных препар выполнением требований по представлению сообщений о нежелательных реакциях в уполномоченный орг требований законодательства.

Срочному репортированию не подлежат следующие сообщения (информация) о нежелательных реакция при мониторинге публикаций научно-медицинской литературы, если статьи из литературы, представля обобщенные анализы данных из общедоступных баз данных или указывают сведения о пациентах в виде построчных перечислений. Эти типы статей описывают нежелательные реакции, которые развиваются в пациентов принимающих определенный лекарственный препарат с целью выявления или количественной по безопасности. Данные статьи часто связаны с фармакоэпидемиологическими исследованиями и их г является обнаружение или оценка определенных рисков, которые могли бы повлиять на общее соотнош польза-риск лекарственного препарата.

Сведения по безопасности, представленные в этих типах статей, рассматриваются в соответствую ПОБ и принимаются во внимание при анализе влияния на соотношение польза-риск лекарственного пре Незамедлительно уведомляют уполномоченную организацию, в случае какой-либо новой информации по влияющей на соотношение польза-риск лекарственного препарата.

7.2.2.4. Подозреваемые нежелательные реакции, связанные с дефектом качества или фальсифициро лекарственными препаратами

Если сообщение о подозреваемой нежелательной реакции связано с применением подозреваемого ил подтвержденного фальсифицированного лекарственного препарата или лекарственного препарата, имею ненадлежащее качество, данное сообщение, в случае отнесения его к валидному сообщению, подлежит репортированию.

В указанных случаях в целях охраны общественного здоровья требуется осуществление срочных ме отзыв с рынка одной или более дефектной серии лекарственного препарата. Держатель регистрационн

удостоверения имеет систему, обеспечивающую незамедлительную оценку и расследование полученного подозреваемой нежелательной реакции, связанной с фальсифицированным лекарственным препаратом ил качества лекарственного препарата. В случае подтверждения наличия дефекта качества незамедлител уведомляют непосредственного производителя лекарственного средства и уполномоченную организацию

7.2.2.5. Подозреваемая передача инфекционного агента через лекарственный препарат

Инфекционным агентом считается любой патогенный либо непатогенный микроорганизм, вирус или и частица (в частности, прион, протеин, передающие трансмиссивную губчатую энцефалопатию).

Подозрение на передачу инфекционных агентов через лекарственный препарат рассматривается как нежелательная реакция, подлежащая срочному репортированию в уполномоченный орган и уполномоченн 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 инф известной потенциальной передачей через лекарственный препарат, но при этом учитывается риск по неизвестных возбудителей.

При оценке подозреваемой передачи инфекционного агента посредством лекарственного препарата осторожность и проводится различие, между причиной (инъекция или прием) и источником инфекции (и клиническим состоянием пациента на момент предполагаемого инфицирования (иммунодепрессивное с предшествующая вакцинация).

Подтверждение контаминации (включая несоответствующую инактивацию или ослабление вирулентнос аттенуацию) возбудителей инфекции как активных веществ) подозреваемого лекарственного препарата доказательство передачи возбудителя инфекции и подозрение на наличие дефекта качества.

7.2.2.6. Период между подачей заявления на государственную регистрацию и получением удостове государственной регистрации

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.

7.2.2.7. Период после приостановления действия или аннулирования удостоверения о государстве регистрации

Держатель регистрационного удостоверения продолжает собирать любые сведения о подозреваемых реакциях, относительно лекарственного препарата с приостановленным удостоверением о государстве регистрации с выполнением требований срочного репортирования, при таковых случаях.

В случае аннулирования удостоверения о государственной регистрации держатель регистрационног удостоверения продолжает собирать сведения о подозреваемых нежелательных реакциях в целях, в ча облегчения оценки в случае развития отсроченных нежелательных реакций, либо в случаях получения нежелательных реакциях, представляемых ретроспективно.

7.2.2.8. Период во время чрезвычайной ситуации в здравоохранении

Чрезвычайная ситуация в здравоохранении – признанная Всемирной организацией здравоохранения общественному здоровью. В случае чрезвычайной ситуации в здравоохранении вносятся поправки в тр регулярному составлению отчетов. Такие поправки рассматриваются индивидуально и размещаются в в на веб-сайте уполномоченной организации.

7.2.2.9. Сообщения на основе судебных исков в отношении лекарственных препаратов

Сообщения, возникающие по результатам судебных исков в отношении лекарственных препаратов, о сообщениям, полученными без запроса. Представляются сообщения только о нежелательных реакциях, репортером или держателем регистрационного удостоверения предполагается наличие как минимум воз причинно-следственной связи с подозреваемым лекарственным препаратом. В этих случаях срочное ре осуществляется согласно требованиям, установленным законодательством.

7.3. Подготовка индивидуальных сообщений о нежелательных реакциях

7.3.1. Информация о подозреваемых, взаимодействующих и сопутствующих лекарственных препарата

В сообщении о нежелательной реакции указываются подозреваемые, взаимодействующие и (или) соп лекарственные препараты с указанием режимов дозирования и дат начала и окончания терапии. В отн комбинированных лекарственных препаратов, которые содержат более одного активного вещества, каж действующее вещество указывается отдельно.

Если сообщается, что описываемый случай нежелательной реакции связан только с терапевтически считается неполным и не отвечает критериям срочного репортирования сообщения о нежелательной ре Ведется последующая деятельность по случаю нежелательной реакции, для сбора недостающей информа подозреваемом лекарственном препарате.

7.3.2. Подозреваемая нежелательная реакция

Описание подозреваемой нежелательной реакции выполняется согласно действующей версии Медицин терминологии MedDRA Международной конференции по гармонизации (ICH).

7.3.3. Описание нежелательной реакции и оценка причинно-следственной связи

Для каждого индивидуального случая представляется вся имеющаяся информация по развившейся не реакции. Информация представляется в логической временной последовательности, в хронологии изме состояния пациента, включая клиническое течение, терапевтические меры, исход и полученную после информацию. Описание всестороннее, самостоятельное «медицинский отчет», содержащее все известны клинические и связанные с этим (лабораторные, диагностические и иные) сведения, включая характе пациента, подробности лечения, историю болезни, клиническое течение явления(-й), диагноз, нежел реакции и их исход и любая другая информация, подтверждающая или опровергающая подозреваемые не реакции. В случаях, когда это применимо, обобщаются важные результаты вскрытия или результаты п исследования.

Уполномоченная организация и держатель регистрационного удостоверения, дополнительно к оценк причинно-следственной связи первоисточника (репортера), если она представлена, комментируют отн причинно-следственной связи между подозреваемым лекарственным препаратом и нежелательной реакци

7.3.4. Результаты анализов и инструментальных исследований

В описании нежелательной реакции фиксируются результаты анализов и процедур, выполненных с ц диагностики или подтверждения реакции или явления, включая анализы, проведенные для исследовани связанной с лекарственным препаратом (в частности, серологические анализы на инфекционный гепат подозрении на гепатит, вызванный лекарственным препаратом). Подлежат сообщению и положительные, отрицательные результаты исследований.

7.3 5. Последующая информация

Отправитель сообщения о нежелательной реакции, в случае получения новой важной медицинской и направляет ее незамедлительно. Важная новая информация включает, новую подозреваемую нежелатель изменение в оценке причинно-следственной связи и любую новую информацию или данные об изменении первоначальной (предшествующей) информации, или случаи, влияющие на медицинскую оценку. Идентиф новой информации, требующей срочного репортирования, подвергается медицинскому заключению.

Ситуации, когда критерии серьезности и (или) оценка причинно-следственной связи по отдельным снижаются (в частности, последующая информация приводит к изменению критериев серьезности с сер нежелательной реакции на несерьезную; оценка причинно-следственной связи меняется с установленн взаимосвязи на сомнительную взаимосвязь) оцениваются как значительные изменения, и подлежат соо согласно требованиям срочного репортирования информации.

В случае, если последующая информация вносит незначительные изменения в изначальные данные и не подлежит срочному репортированию. Примеры незначительных изменений включают незначимые измен некоторых дат, без влияния на оценку или передачу случая, или исправления опечаток в предыдущей не менее, последующая информация подлежит медицинскому экспертному заключению в отношении значи как в ряде случаев формальная оценка является недостаточной (в частности, изменение в дате рожд представляет существенное изменение информации о возрасте пациента).

7.3.6. Аннулирование случаев

Аннулированный случай – случай, который более не учитывается в процедурах оценки. Аннулирова осуществляется при обнаружении ошибочности случая, либо в случае дублированных отчетов. Процесс аннулирования случая выполняется посредством уведомления репортера о том, что случай более не я действительным. Однако сообщение сохраняется в базе данных фармаконадзора репортера.

7.4. Сотрудничество со Всемирной Организацией Здравоохранения

Уполномоченная организация обеспечивает регулярное представление сообщений о выявленных на т Республики Казахстан подозреваемых нежелательных реакций на лекарственные препараты в Сотруднич Всемирной Организации Здравоохранения с целью их включения в базу данных нежелательных реакций Организации Здравоохранения.

8.	**8. Периодический отчет по безопасности**
	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. **8.1. Цели ПОБ** 8.1.1. 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. 8.1.2. 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. **8.2. Принципы оценки соотношения польза-риск в ПОБ** 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. **8.3 Принципы подготовки ПОБ** 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.

8.4. Содержание ПОБ

8.4.1. 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.

8.4.2. 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:

5.1 общее количество пациентов, подвергшихся воздействию в клинических исследованиях;

5.2 общее количество пациентов, подвергшихся воздействию по данным применения на рынке.

6) обобщенные табличные данные:
6.1 справочная информация;
6.2 обобщенная информация по серьезным нежелательным реакциям, выявленным в ходе клинических исследований;
6.3 обобщенная информация по данным пострегистрационного применения.
7) резюме важных данных, полученных в ходе клинических исследований за отчетный период:
7.1 завершенные клинические исследования;
7.2 продолжающиеся клинические исследования;
7.3 длительный последующий мониторинг;
7.4 иное терапевтическое применение лекарственного препарата;
7.5 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:
16.1 обобщающая информация по проблемам безопасности;
16.2 оценка сигнала;
16.3 оценка рисков и новой информации;
16.4 характеристика рисков;
16.5 эффективность мер минимизации риска (если применимо).
17) оценка пользы:
17.1 важная базисная информация по эффективности в ходе клинических испытаний и применения в медицинской практике;
17.2 новая выявленная информация по эффективности в ходе клинических испытаний и применения в медицинской практике;
17.3 характеристика пользы.
18) интегрированный анализ соотношения польза-риск по одобренным показаниям:
18.1 контекст соотношения польза-риск – медицинская потребность и важные альтернативы;
18.2 оценка процедуры анализа соотношения польза-риск.
19) заключение и действия;
20) приложения к ПОБ.
8.4.3. Титульный лист
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.
8.4.4. 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.

8.4.5. Раздел краткого изложения содержания отчета сопровождается таблицей содержания ПОБ.

8.5. Требования к содержанию каждой части ПОБ

8.5.1. Раздел ПОБ «Введение»

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.

8.5.2 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.

8.5.3. Раздел ПОБ «Меры, принятые за отчетный период, в связи с данными по безопасности»

В разделе 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:

5.1 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);

5.2 ограничения исследуемой популяции или показаний к применению:

5.2.1 изменения информированного согласия, связанные с аспектами профиля безопасности;

5.2.2 изменения состава;

5.2.3 дополнительное требование уполномоченного органа по особому порядку представления информации по безопасности лекарственного препарата;

5.2.4 специальное информирование врачей-исследователей или медицинских работников; и

5.2.5 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:

3.1 существенные ограничения в распространении или введение иных мер минимизации риска;

3.2 существенные изменения инструкции по медицинскому применению, которые влияют на программу разработки, включая ограничения показаний к назначению или групп пациентов, которым назначается лекарственный препарат;

3.3 специальное информирование медицинских работников; и

3.4 требование по проведению пострегистрационного исследования со стороны уполномоченного органа.

8.5.4 Раздел ПОБ «Изменения, внесенные в справочную информацию по безопасности лекарственного препарата»

В разделе 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.

8.5.5. Раздел ПОБ «Оценка количества пациентов, подвергшихся воздействию»

ПОБ 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.

8.5.5.1. Подраздел ПОБ «Общее количество пациентов, подвергшихся воздействию в клинических исследованиях»

Данный раздел ПОБ 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 может оказаться 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.

8.5.5.2. 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.

8.5.6. 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.

8.5.6.1 Подраздел ПОБ «Справочная информация»

В данном подразделе указывается версия терминологического классификатора, используемого для анализа нежелательных явлений или реакций.

8.5.6.2 Подраздел ПОБ «Обобщенные табличные данные по серьезным явлениям, выявленным в ходе клинических исследований или испытаний»

В данном подразделе ПОБ 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).

8.5.6.3. Подраздел ПОБ «Обобщенные табличные данные по данным пострегистрационного применения»

В данном разделе ПОБ 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.

8.5.7 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 16.3 ПОБ (« Оценка рисков и новой информации») и 16.4 («Характеристика рисков») соответственно.

В данном разделе ПОБ представляется обобщающая информация по клинически важным данным эффективности и безопасности, полученными из следующих источников за отчетный период:

8.5.7.1. Подраздел «Завершенные клинические исследования»

Данный подраздел ПОБ представлять 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.

8.5.7.2. 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.

8.5.7.3 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.

8.5.7.4. 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).

8.5.7.5. 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 обощаются 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.

8.5.8. 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.

8.5.9. Раздел ПОБ «Данные других клинических исследований и из других источников»

В разделе 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).

8.5.10. Раздел ПОБ «Данные доклинических исследований»

В разделе 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.

8.5.11. Раздел ПОБ «Литература»

Раздел 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 могут быть 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.

8.5.12 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).

8.5.13. 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.

8.5.14. Раздел ПОБ «Важная информация, полученная после завершения подготовки ПОБ»

В разделе 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.

8.5.15. 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 16.2 («Оценка сигнала») и 16.3 («Оценка рисков и новой информации»).

8.5.16. Раздел ПОБ «Сигналы и оценка риска»

8.5.16.1. 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.

8.5.16.2. 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 16.3 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.

8.5.16.3. 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,.

8.5.16.4. Подраздел ПОБ «Характеристика рисков»

В подразделе 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.

8.5.16.5. 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.

8.5.17. Раздел ПОБ «Оценка пользы»

8.5.17.1 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 17.3 («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.

8.5.17.2 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 17.1 («Важная базисная информация по эффективности в клинических исследованиях и медицинской практике»).

8.5.17.3 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 17.1 («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 практиие, 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.

8.5.18. Раздел ПОБ «Интегрированный анализ соотношения польза-риск по одобренным показаниям»

В разделе 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 16.3 («Оценка рисков и новой информации») и 17.3 («Характеристика пользы»).

8.5.18.1. 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).

8.5.18.2. 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:

1.1 ключевая информация, представленная в предшествующих разделах по пользе и риску , объединяется с целью оценки их соотношения;

1.2 оценивается контекст применения лекарственного препарата: излечение, профилактика, диагностика; степень тяжести и серьезность заболевания; целевая популяция (относительно здоровые, хронические заболевания);

1.3 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;

1.4 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;

1.5 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:

2.1 предположения, рассмотрение, соотнесения, которые подтверждают сделанный вывод по оценке соотношения польза-риск;

2.2 комментарии в отношении возможности выражения пользы и риска в представленном виде и их сопоставления;

2.3 если представлена количественная оценка соотношения, включается обобщенное описание методов оценки;

2.4 экономическая оценка (стоимость-эффективность) не рассматривается при оценке соотношения польза-риск.

8.5.19. 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.

8.5.20. Раздел ПОБ «Приложения к ПОБ»

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.

8.6 Система качества ПОБ на уровне держателя регистрационного удостоверения

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.

8.7. Обучение персонала процедурам по ПОБ

Ответственностью лица уполномоченного по фармаконадзору, является обеспечение надлежащей квалификации, опыта и обучения персонала по фармаконадзору, оценке 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.

8.8. Порядок представления ПОБ

8.8.1. 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. 8.8.2. Внеочередная подача ПОБ ПОБ подлежит подаче незамедлительно, в срок до 60 календарных дней, от даты получения письменного запроса от уполномоченной организации. 8.8.3. 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. **8.9. Процесс оценки ПОБ** 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.

9.	**9. Управление сигналом**
	9.1. Структуры и процессы 9.1.1. Источники получения сигналов и их обработка 9.1.1.1. 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. 9.1.1.2. 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. 9.1.1.3. 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. 9.1.1.4. 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. 9.1.2. Методология обработки сигналов 9.1.2.1. Обнаружение сигналов придерживается структурированной и признанной

методологии, варьирующей в зависимости от вида лекарственного препарата, по которому выполняется процедура.

9.1.2.2. 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.

9.1.2.3. 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.

9.1.3. Процесс обработки сигналов

9.1.3.1. Введение

9.1.3.1.1. 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.

9.1.3.1.2. 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.

9.1.3.1.3. 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.

9.1.3.2. Выявление сигнала

9.1.3.2.1. Ко всем методам выявления сигнала применяются следующие требования:

1) используемый метод соответствует объему данных (использование сложных статистических методов может 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.

9.1.3.2.2. 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.

9.1.3.2.1. Обзор индивидуальных отчетов о безопасности

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.

9.1.3.2.2. Статистические анализы в больших базах данных

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 учитываеться 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.

9.1.3.2.3. Комбинация статистических методов и обзора индивидуальных отчетов о безопасности

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), может варьироваться 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.

9.1.3.3. Валидация сигнала

9.1.3.3.1. 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:

1.1 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);

1.2 серьезность нежелательной реакции и ее исход;

1.3 новизна реакции (новые и серьезные нежелательные реакции);

1.4 клинический контекст (подозрение на клинический синдром, включая другие реакции);

1.5 возможные лекарственные взаимодействия и реакции у особых групп пациентов.

2) предшествующая информация:

2.1 информация уже включена в краткую характеристику лекарственного препарата или листок-вкладыш;

2.2 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 может потребоваться 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 бульшим объемом данных по определенной нежелательной реакции:

3.1 литературные данные о подобных сообщениях;

3.2 экспериментальные результаты или биологические механизмы;

3.3 обзор более крупных баз данных (объединенные базы данных уполномоченных органов).

9.1.3.3.3. 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.

9.1.3.3.4. Сигнал, для которого в процессе валидации не была подтверждена предположительно новая причинно-следственная связь или новый аспект известной взаимосвязи, может потребовать 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.

9.1.3.3.5. Держатели регистрационных удостоверений и уполномоченная организация организоввывают 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.

9.1.3.4. Анализ и приоритизация сигналов

9.1.3.4.1. 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 может развиться 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.

9.1.3.4.2. 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.

9.1.3.4.3. Результат процедуры приоритизации сигнала включает рекомендацию по временным рамкам оценки сигнала.

9.1.3.4.4. Результат процедуры приоритизации сигнала заносится в систему отслеживания с обоснованием присвоенного уровня приоритизации сигнала.

9.1.3.5. Оценка сигналов

9.1.3.5.1. 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.

9.1.3.5.2. 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).

9.1.3.5.3. 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.

9.1.3.6. Рекомендации по действиям уполномоченной организации

9.1.3.6.1. 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.

9.1.3.6.2. 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, может потребоваться проведение пострегистрационного исследования безопасности с целью изучения потенциального вопроса (проблемы) по безопасности.

9.1.3.6.3. 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.

9.1.3.6.4. В случае отсутствия риска для пациентов, уполномоченная организация принимает решение об отсутствии необходимости дальнейшей оценки или дальнейших действий.

9.1.3.7. Обмен информацией

9.1.3.7.1. Следует обеспечить 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.

9.1.3.7.2. 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.

9.1.3.7.3. Уполномоченная организация передает результаты оценки сигналов держателям регистрационного удостоверения.

9.1.4. Требования к качеству

9.1.4.1. Прослеживаемость

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.

9.1.4.2. Системы качества и документация

9.1.4.2.1. 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).

9.1.4.2.2. 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.

9.1.4.2.3. В целях выполнения оценки выполняемой деятельности или инспектирования требуется изучение документации держателя регистрационного удостоверения о соблюдении данных положений до и после процедуры регистрации.

9.1.4.3. Обучение

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 может стать 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.

9.2. Роли и обязанности

9.2.1. Роли и обязанности уполномоченной организации

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.

9.2.2. Роли и обязанности держателя регистрационного удостоверения

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.

9.2.3. Процессы последующего регулирования

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.

9.2.5. Открытость

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.

10. **10. Пострегистрационные исследования безопасности**

10.1. Введение

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).

10.2. Структуры и процессы

10.2.1 Область применения

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).

10.3. Терминология

дата начала исследования - дата начала сбора данных;

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;

конец сбора данных - дата, когда впервые полностью доступна аналитическая база данных.

10.4. Общие принципы

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.

10.5. Протокол исследования

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 с 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.

10.5.1. Формат и содержание протокола испытаний

Протокол исследования соответствует следующему формату:

10.5.1.1. 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;

10.5.1.2. держатель регистрационного удостоверения: наименование и адрес держателя регистрационного удостоверения;

10.5.1.3. ответственные стороны: имена, должности, квалификация, адреса и сведения по всем ответственным 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;

10.5.1.4. краткое описание: отдельное резюме протокола исследования, включающее следующие подразделы:

1) название исследования с подзаголовками, включая версию редакции и дату протокола , а также имя и сведения об основном месте работы первого автора протокола;

2) обоснование и предпосылки проведения;

3) цель и задачи исследования;

4) дизайн исследования;

5) исследуемая популяция;

6) мониторируемые показатели;

7) источники данных;

8) размер исследования (объем выборки);

9) анализ данных;

10) основные этапы.

10.5.1.5. 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;

10.5.1.6. основные этапы: данные в табличной форме с запланированными датами по выполнению следующих основных этапов исследования:

1) начало сбора данных;

2) окончание сбора данных;

3) отчет о ходе выполнения исследования;

4) промежуточный отчет о результатах исследования, если это применимо;

5) итоговый отчет о результатах исследования.

Представляются данные по любым другим этапам проведения исследования.

10.5.1.7. 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;

10.5.1.8. 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;

10.5.1.9. методы исследования: описание методов исследования, включая:

10.5.1.9.1. дизайн исследования: описание дизайна исследования и обоснование его выбора;

10.5.1.9.2. 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;

10.5.1.9.3. переменные: исходы, воздействия и другие переменные, в том числе измеряемые факторы риска, потенциальные факторы, искажающие результаты, и факторы, модифицирующие эффект, включая операционные определения;

10.5.1.9.4. 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;

10.5.1.9.5. объем выборки: планируемый объем выборки, планируемая точность результатов исследования и расчет объема выборки, которые минимально определяют предварительно заданный риск с предварительно заданной мощностью;

10.5.1.9.6. управление данными: управление данными и статистическое программное и аппаратное обеспечение, которое используется в ходе исследования. Процедуры сбора, восстановления и подготовки данных;

10.5.1.9.7. 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;

10.5.1.9.8. 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;

10.5.1.9.9. 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;

10.5.1.10. защита субъектов исследования: меры безопасности с целью обеспечения

прав участников неинтервенционных пострегистрационных исследований безопасности;

10.5.1.11. 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;

10.5.1.12. планы по распространению полученных данных и сообщению результатов исследования, включая планы подачи текущих отчетов, итоговых отчетов и публикации;

10.5.1.13. 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).

10.5.2. 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.

10.6 Представление данных по фармаконадзору в уполномоченную организацию

10.6.1. 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 должно влиять на информацию о результатах исследований, которая представляется в рамках ПОБ и в обновлениях плана управления рисками, если это применимо.

10.6.2. 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.

10.6.3. Отчеты об исследованиях

10.6.3.1. Промежуточная отчетность

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.

10.6.3.2. Итоговый отчет исследования

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.

Итоговый отчет ПРИБ включает следующие разделы и информацию:

10.6.3.2.1. название: название, включающее общеупотребительную терминологию, указывающую дизайн исследования; подзаголовки с датой итогового отчета, именем и сведениями об основном авторе отчета;

10.6.3.2.2. краткое содержание: отдельное резюме в представленном ниже формате;

10.6.3.2.3. держатель регистрационного удостоверения: наименование и адрес держателя регистрационного удостоверения;

10.6.3.2.4. исследователи: имена, титулы, ученые степени, адреса и сведения обо всех исследователях, а также перечень всех вовлеченные в исследование организаций и мест выполнения исследования;

10.6.3.2.5. 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.

10.6.3.2.6. 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;

10.6.3.2.7. цель и задачи исследования: цель исследования и задачи исследования, включая любые предварительные гипотезы, как указано в протоколе испытаний;

10.6.3.2.8. изменения и обновления: перечень любых существенных изменений и обновлений первоначального протокола испытаний после начала сбора данных, включая обоснование каждого изменения или обновления;

10.6.3.2.9. 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, должно быть указано, 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.

10.7. Публикация результатов исследования авторами

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 право запросить удаление конфиденциальной информации.

10.7.1. Представление опубликованных результатов исследования в уполномоченные органы

Держателю регистрационного удостоверения рекомендуется передать итоговую рукопись статьи в уполномоченный орган в течение двух недель после приема публикации в издательстве.

10.8. Защита данных

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 не должна быть нарушена.

10.9. Системы качества, аудиты и проверки

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.

10.10. Влияние на систему управления рисками

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.

10.11. Процедура обязательных ПРИБ

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 может запросить 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.

10.12. Контроль за неинтервенционными ПРИБ

10.12.1. Роли и обязанности держателя регистрационного удостоверения

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.

10.12.2. Уполномоченная организация

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.

11. **11. Информирование по безопасности**

11.1. Структуры и процессы

11.1.1. Задачи информирования по безопасности

Информирование по безопасности направлено на:

представление своевременной, научно обоснованной информации по безопасному и эффективному использованию лекарственных препаратов;

содействие оптимизации медицинской практики (в том числе практики самолечения) в случаях, где это необходимо;

изменение подходов, сложившейся практики и характера использования лекарственных препаратов;

поддержку деятельности по минимизации рисков;

содействие принятию обоснованных решений по рациональному использованию лекарственных препаратов.

11.1.2. Принципы информирования по безопасности

Следует применять 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.

Следует выполнять оценку эффективности информирования по безопасности, где это представляется целесообразным и возможным.

Информация по безопасности предоставляется в соответствии с требованиями о защите персональных данных.

11.1.3. Целевые аудитории

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.

11.1.4. Содержание информации по безопасности

Согласно принципам, изложенным в 11.1.2., информация о безопасности содержит:

появляющиеся важные сведения о любом зарегистрированном лекарственном препарате, которые оказывают влияние на соотношение польза-риск лекарственного препарата при любых условиях применения;

причины инициирования процедуры информирования по безопасности в понятной для целевой аудитории форме;

все необходимые рекомендации для работников системы здравоохранения и пациентов, связанные с проблемой по безопасности, в отношении которой выполняется информирование;

указание на соглашение между держателем регистрационного удостоверения и уполномоченным органом по представлению информации по безопасности в случаях, когда применимо;

сведения обо всех предложенных изменениях в информации о лекарственном препарате (в инструкции по медицинскому применению или в листке-вкладыше);

библиографический список или ссылки на источники, где можно найти более подробную информацию по информируемому аспекту безопасности;

в соответствующих случаях, напоминание о необходимости сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях в уполномоченный орган через систему спонтанного репортирования .

Информация по безопасности не должна вводить в заблуждение и должна быть 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.

11.1.5. Способы информирования по безопасности

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 11.1.5.1.-11.1.5.5.

11.1.5.1. 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.

11.1.5.2. 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.

11.1.5.3. 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.

11.1.5.4. Веб-сайт

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.

11.1.5.5. Другие средства интернет-коммуникаций

Информация по безопасности также распространяется в Интернете посредством других веб-приложений. При использовании более новых, высокоскоростных каналов связи, принимают необходимые меры, для не допущения нарушения точности передаваемой информации. В коммуникационной практике учитывают появляющиеся новые средства коммуникации, используемые различными целевыми аудиториями.

11.1.5.6. Информационные письма и бюллетени

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.

11.1.5.7. Ответы на запросы населения

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.

11.1.5.8. Другие средства передачи информации

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.

11.1.6. Эффективность информации по безопасности

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 п. 11.1.2. 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.

11.1.7. Требования к системе качества информирования по безопасности

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 п. 11.1.2 настоящего Стандарта. Обеспечивается выполнение и документирование контрольных процедур в отношении передаваемой информации по безопасности, представляющей собой объект контроля качества.

12. Меры минимизации риска

12.1. Введение

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 развитий 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 следует рассматривать 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.

12.2. Структуры и процессы

12.2.1. Общие принципы

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).

12.2.2. Меры минимизации риска

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.

12.2.2.1. Образовательная программа

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.

12.2.2.1.1. Образовательные инструменты

Образовательные инструменты имеют четко определенную направленность и включать однозначное определение риска по рассматриваемой проблеме, характеристику данного рискаи 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) образовательные инструменты (методы) для специалистов системы здравоохранения;

Целью любого образовательного инструмента (метода) для работников системы здравоохранения является предоставление специфических аспектов рекомендаций по применению (что следует делать) и (или) противопоказаний (что не следует 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 пациентов и лиц, осуществляющих уход;

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) памятка для пациента;

Целью данного инструмента 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 .

12.2.2.1.2. Программа контролируемого доступа

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 может являться 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.

12.2.2.1.3. Другие меры минимизации риска

1) программа предотвращения беременности;

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.

2) непосредственное обращение к работникам системы здравоохранения;

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. раздел 11).

12.2.3. Выполнение мер минимизации рисков

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 осуществляеться отдельно от передачи рекламного материала, при этом в сопроводительном письме обозначается, являются ли материалы рекламными или образовательными. Образовательные материалы следует распространять 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.

12.2.4. Эффективность мер минимизации риска

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 минимизация 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.

12.2.4.1. Показатели процесса

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.

12.2.4.1.1. 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.

12.2.4.1.2. 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 следует определить 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).

12.2.4.1.3. 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.

12.2.4.2. 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 следует рассматривать 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.

12.2.5. Координация

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.

12.2.6. Системы качества мер минимизации риска

Хотя в разработку и осуществление мер минимизации риска вовлечены многие эксперты, окончательная ответственность за качество, точность и научную целостность таких мер возлагается на держателя регистрационного удостоверения и лица уполномоченного по фармаконадзору на территории Республики Казахстан.

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.

12.3. Ответственность уполномоченного органа, уполномоченной организации

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.

12.4. Ответственность держателей регистрационных удостоверений

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 разделах 12.2.1 и 12.2.2, 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 п .12.2.4. настоящего раздела.

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.

12.5. Работники системы здравоохранения и пациенты

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.

12.6 Влияние эффективности мер минимизации риска на ПУР ПОБ

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 п. 12.2.4. настоящего раздела. 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.

12.7. Прозрачность

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.

13. **13. ДОПОЛНИТЕЛЬНЫЙ МОНИТОРИНГ**

13.1. Введение

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».

13.2 Структуры и процессы

13.2.1. 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 лекарственные препарата, 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.

13.2.2. 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.

13.3. Критерии включения лекарственного препарата в список дополнительного мониторинга

13.3.1. Обязательные критерии включения

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.

13.3.2. 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.

13.4. Критерии определения начального времени корректировки списка лекарственных препаратов, подлежащих дополнительному мониторингу

13.4.1. 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.

13.4.2. 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.

13.5 Обязанности уполномоченной организации

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.

13.6. Обязанности держателей регистрационных удостоверений

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.

13.7. Черный символ и пояснительная записка

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 Республиканский центр правовой информации Министерства юстиции Республики Казахстан