|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| *E:\Эксперт\Наталия\13 08 2014\72087_eu_flag_bw_lg.gif* | ***ЄВРОПЕЙСЬКА КОМІСІЯ***  ***EUROPEAN COMMISSION***  *ГЕНЕРАЛЬНИЙ ДИРЕКТОРАТ ОХОРОНИ ЗДОРОВ’Я ТА ЗАХИСТУ СПОЖИВАЧІВ / HEALTH & CONSUMER PROTECTION DIRECTORATE- GENERAL* | *E:\Эксперт\Наталия\13 08 2014\emea-2010.jpg* |
| *Охорона здоров’я населення та оцінка ризиків в сфері лікарських засобів/*  *Public Health and Risk Assessment Pharmaceuticals*  *Відповідність вимогам та інспектування*  *3 October 2014 EMA/572454/2014 Rev 17*  *Compliance and Inspection*  *Compilation of Community Procedures on Inspections and Exchange of Information*  <http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Regulatory_and_procedural_guideline/2009/10/WC500004706.pdf> | | |

**Збірка процедур Європейського Співтовариства по проведенню інспекцій та обміну інформацією**

Цей документ є невід’ємною частиною Збірки процедур Європейського Співтовариства по проведенню інспекцій та обміну інформацією. Актуальні редакції див. на веб-сайті Європейського Агентства з лікарських засобів.

**Опубліковано Європейським агентством лікарських засобів за погодженням з Європейською Комісією**

|  |  |
| --- | --- |
| Зміст | сторінка |
| Вступ | 3 |
| **Основа систем якості для інспекційних органів GMP** | 4 |
| Розгляд повідомлень про підозру дефектів якості лікарських засобів | 14 |
| Порядок роботи з швидким оповіщенням стосовно дефектів якості | 14 |
| Повідомлення швидкого оповіщення про дефект якості / відкликання | 21 |
| Додаткова та нетермінова інформація щодо дефектів якості | 23 |
| **Процедури, пов’язані з проведенням інспекцій GMP** | 24 |
| Проведення інспекцій фармацевтичних виробників чи імпортерів | 26 |
| Огляд процедури координування перевірки статусу відповідності вимогам GMP виробника у третіх країнах | 39 |
| Керівництво з підготовки та кваліфікації інспекторів GMP | 47 |
| *Керівництво щодо випадків виникнення необхідності проведення компетентними органами інспекцій за місцем діяльності виробників, імпортерів та дистриб’юторів діючих речовин і виробників чи імпортерів допоміжних речовин, які використовуються як вихідна сировина (стор. 62-68 формату 2014)* | 51 |
| Порядок видачі та актуалізації сертифікатів GMP | 57 |
| Модель ризикоорієнтованого планування інспекцій фармацевтичних виробників | 65 |
| *Порядок розгляду серйозної невідповідності вимогам GMP, що вимагає координованих заходів для захисту здоров’я населення та тварин* | 90 |
| Процедура розгляду інформації про серйозну невідповідність вимогам GMP, одержаної від органів третіх країнах або міжнародних організацій | 114 |
| **Процедури, пов’язані з проведенням інспекцій GDP** | 120 |
| Керівництво з підготовки та кваліфікації інспекторів, які проводять інспекції оптових дистриб’юторів | 120 |
| Процедура інспектування відповідності вимогам GDP (для лікарських засобів для застосування людиною) | 125 |
| Порядок видачі та актуалізації сертифікатів GDP (для лікарських засобів для застосування людиною) | 133 |
| **Документи інтерпретації** | 138 |
| Інтерпретація формату ліцензії на виробництво / імпорт Європейського Союзу | 138 |
| *Інтерпретація формату сертифікату відповідності GMP Європейського Союзу* | 150 |
| **Форми, якими користуються регуляторні органи** | 164 |
| Звіт за результатами інспекції GMP – Єдиний формат Європейського Союзу | 164 |
| Базовий формат ліцензії на виробництво Європейського Союзу | 170 |
| Формат сертифікату GMP Європейського Союзу | 177 |
| Декларація про невідповідність вимогам GMP | 184 |
| Повідомлення інформації про серйозну невідповідність вимогам GMP, одержану від органів третіх країнах або міжнародних організацій | 191 |
| Формат ліцензії на оптову торгівлю Європейського Союзу (для лікарських засобів для застосування людиною) | 198 |
| Формат сертифікату відповідності вимогам належної практики дистрибуції Європейського Союзу (для лікарських засобів для застосування людиною) | 201 |
| Формат сертифікату відповідності вимогам належної практики дистрибуції для діючих речовин, що мають використовуватись як вихідна сировина в лікарських засобах для застосування людиною, Європейського Союзу | 202 |
| Звіт за результатами інспекції GDP – Єдиний формат Європейського Союзу | 204 |
| Декларація про невідповідність вимогам належної практики дистрибуції | 207 |
| Декларація про невідповідність дистриб’ютора діючих речовин для використання в якості вихідної сировини в лікарських засобах для застосування людиною вимогам належної практики дистрибуції | 209 |
| Форма запиту для обміну інформацією щодо власників реєстраційних посвідчень або ліцензії на виробництво між компетентними органами в ЄЕЗ | 210 |
| **Формат Європейського Союзу для реєстрації виробника, імпортера або дистриб’ютора діючої речовини (що використовується в лікарських засобах для застосування людиною)** | 212 |
| Формат Європейського Союзу для реєстрації виробника, імпортера або дистриб’ютора діючої речовини (що використовується в лікарських засобах для застосування людиною) | 212 |
| **Процедури щодо централізованих процедур** | 214 |
| Координування інспекцій GMP для продукції централізованої реєстрації | 214 |
| Форма запиту для обміну інформацією щодо власників реєстраційних посвідчень або ліцензії на виробництво між компетентними органами в ЄЕЗ | 218 |

Вступ

Збірка процедур Європейського Співтовариства по проведенню інспекцій та обміну інформацією, що раніше іменувалась як «Збірка процедур Європейського Співтовариства про адміністративне співробітництво та гармонізації інспекцій» є інструментом для сприяння співробітництву між інспекційним органом GMP країн-членів та засобом досягнення гармонізації. Наведені в збірці процедури представляють основу для національних процедур, що є невід’ємною частиною систем якості національних інспекційних органів GMP. Ці системи якості основані на засадах, наведених в одному з документів Збірки. В липні 2010 року розпочалась процедура додавання до Збірки документів, пов’язаних з інспектуванням відповідності вимогам Належної практики дистрибуції (GDP).

Зміст Збірки процедур постійно актуалізується, розробляється та узгоджується представниками інспекційних органів GMP кожної країни-члена, у тому числі органів, які здійснюють нагляд лише за виробництвом та імпортом лікарських засобів для застосування у ветеринарії, при координації з Європейським агентством лікарських засобів.

Після узгодження нові процедури затверджуються Європейською Комісією та публікуються від її імені Європейським агентством лікарських засобів.

Керівники агентств лікарських засобів погодили створення спільної програми аудитів для інспекційних органів GMP для забезпечення взаємної впевненості у системах інспектування GMP кожної країни-члена іншими країнами-членами, при цьому у Збірці наведені критерії, на яких базуються аудити.

Країни-члени зобов’язані враховувати Збірку процедур в рамках статті 3 (1) Директиви 2003/94/EC. До запровадження поправок до відповідної директиви з GMP для лікарських засобів для застосування у ветеринарії, Директиви 91/412/EEC, інспекційні органи GMP, які здійснюють діяльність виключно щодо лікарських засобів для застосування у ветеринарії, добровільно погодились дотримуватись цієї директиви, хоча вони визнають, що форми звітів про результати інспекцій, ліцензії на виробництво та сертифікати GMP мають обов’язковий характер відповідно до статті 51 Директиви 2001/82/EC у чинній редакції.

**Основа систем якості для інспекційних органів GMP**

Керівники агентств лікарських засобів погодили створення спільної програми аудитів для інспекційних органів GMP для забезпечення взаємної впевненості у системах інспектування GMP кожної країни-члена іншими країнами-членами, при цьому у Збірці наведені критерії, на яких базуються аудити.

Країни-члени зобов’язані враховувати Збірку процедур в рамках статті 3 (1) Директиви 2003/94/EC. До запровадження поправок до відповідної директиви з GMP для лікарських засобів для застосування у ветеринарії, Директиви 91/412/EEC, інспекційні органи GMP, які здійснюють діяльність виключно щодо лікарських засобів для застосування у ветеринарії, добровільно погодились дотримуватись цієї директиви, хоча вони визнають, що форми звітів про результати інспекцій, ліцензії на виробництво та сертифікати GMP мають обов’язковий характер відповідно до статті 51 Директиви 2001/82/EC у чинній редакції.

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Зміст:** | | Стор. |
|  | |  |
| • Вступ | | 5 |
|  | |  |
| • Мета | | 6 |
|  | |  |
| • Сфера застосування | | 6 |
|  | |  |
| • Терміни | | 6 |
|  | |  |
| • Настанова з якості | | 7 |
|  | |  |
| • Адміністративна структура | | 7 |
|  | |  |
| • Організація і керівництво | | 8 |
|  | |  |
| • Документація і контроль якості | | 8 |
|  | |  |
| • Записи | | 9 |
|  | |  |
| • Процедури інспектування | | 9 |
|  | |  |
| • Ресурси інспектування | | 10 |
|  | |  |
| • Внутрішній аудит | | 11 |
|  | |  |
| • Покращення якості та коригувальні/запобіжні заходи | | 11 |
|  |  |
| • Претензії | | 11 | |
|  | |  | |
| • Видача та вилучення ліцензій і сертифікатів GMP | | 12 | | |
|  | |  | | |
| • Порядок дій щодо підозрюваних дефектів якості та система швидкого оповіщення | | 13 | | |
|  | |  | | |
| • Співробітництво з Офіційною лабораторією з контролю якості | | 13 | | |
|  | |  | | |
| • Субпідряд і оцінювання | | 13 | | |
|  | |  | | |
| • Публікації | | 14 | | |

1. **Вступ**

1.1 Однією з основних цілей Робочої групи інспекторів GMP/GDP є запровадження та забезпечення функціонування системи взаємного визнання національних інспекцій виробництва та у відповідних випадках оптової торгівлі лікарськими засобами, а також адміністративне співробітництво між країнами-членами Європейської Економічної Зони (ЄЕЗ). Загальні вимоги до національних фармацевтичних інспекційних органів включають дотримання вимог національного законодавства та відповідних Європейських Директив країн-членів ЄЕЗ. Конкретні обов’язки інспектування, які містяться у національному законодавстві та Європейських Директивах (за наявності), мають бути включені до систем якості національних інспекційних органів.

1.2 В цьому документі викладені вимоги до системи якості для фармацевтичних інспекційних органів GMP. Передбачається, що кожен фармацевтичний інспекційний орган GMP має використовувати цей документ як основу для розробки та запровадження системи якості, а також для підготовки настанови з якості. Окрім забезпечення основи для самооцінки та інформативного документу для застосування зовнішніми спеціалістами з оцінки, запровадження та забезпечення функціонування ефективної системи якості слугує джерелом впевненості всередині одного фармацевтичного інспекційного органу GMP та між різними фармацевтичними інспекційними органами GMP в ході оцінювання відповідності вимогами належної виробничої практики та/або належної практики дистрибуції.

1.3 Національні фармацевтичні інспекційні органи GMP, Європейська Комісія (EC), Європейське агентство лікарських засобів (EMEA) та Схема співробітництва у сфері фармацевтичних інспекцій (PIC/S) повинні співпрацювати один з одним у сфері обміну досвідом у підтриманні та функціонуванні систем якості та для подальшого доопрацювання цього документа.

1.4 Цей документ може використовуватись (іншими) інспекційними органами, які проводять оцінку відповідності вимогам належних практик GxP, або для інспектування аптек, проте лише на добровільних засадах.

1.5 В ході розробки цього тексту робоча група керувалась наступною документацією:

|  |  |
| --- | --- |
| EN ISO/IEC 17020:2005 | Загальні критерії роботи різних видів контролюючих органів; |
| EN ISO/IEC 17023:2006 | Загальні вимоги до органів, які проводять оцінювання та сертифікацію/ реєстрацію системи якості; |
| ISO 9001-2000 | Системи менеджменту якості – Вимоги; |
| ISO 9004-2000 | Система менеджменту якості: настанови щодо поліпшення показників; |
| ISO 19011:2002 | Настанови щодо здійснення аудитів систем управління якості та/або екологічного управління; |
| PI 002-1:2000 | Рекомендації по вимогам до системи якості для фармацевтичних інспекційних органів; |
| Травень 2001 р. | Збірка процедур Співтовариства з адміністративної співпраці та гармонізації інспекцій із поправками; |
| 1998 | Порядок проведення семінарів PIC-PIC/S по системам якості для фармацевтичних інспекційних органів. |

1. Мета
   1. Першорядною метою системи якості є забезпечення дотримання належних стандартів в області якості. Метою запровадження єдиного стандарту вимог до системи якості є досягнення системності у стандартах інспектування серед національних фармацевтичних інспекційних органів GMP і отже сприяння загальному визнанню таких інспекційних органів. Цей стандарт має сприяти запровадженню Європейської спільної програми аудитів та програми спільної переоцінки PIC/S.
   2. Кожна національна інспекційна служба GMP має застосовувати цей документ в якості основи для розробки власної системи якості таким чином, щоб всі роботи з інспектування в рамках кожної інспекційної служби проводились відповідно до системи, співставної із системами інспекційних органів інших країн-членів.

**3. Сфера застосування**

3.1 Цей документ визначає вимоги до системи якості для національних фармацевтичних інспекційних служб, що мають відношення до належної виробничої практики.

3.2 Якщо національним законодавством вимагається, щоб інспектування дистриб’ютора проводилось національною фармацевтичною інспекційною службою GMP, цей документ визначає вимоги до системи якості для національних фармацевтичних інспекційних служб, що мають відношення до належної практики дистрибуції лікарських засобів.

3.3 Система якості має охоплювати всі роботи, які проводяться в рамках процесу інспектування.

1. **Терміни**

4.1 Система якості:

Сукупність всього необхідного для запровадження політики організації в області якості та досягнення цілей з якості. Ця система охоплює організаційну структуру, обов’язки, процедури, системи, процеси та ресурси. Як правило, ці параметри розглядаються в різних видах документації, таких як настанова з якості та документовані процедури, порядок дій.

4.2 Якість:

Сукупність характеристик об’єкту, що мають значення для його здатності задовільнити зазначені або передбачувані потреби.

4.3 Фармацевтичний інспекційний орган:

Національний орган, відповідальний за координування та проведення інспекцій GMP, у тому числі інспекцій фармацевтичних виробників та/або оптових дистриб’юторів. За необхідності, це може охоплювати прийняття рішень щодо видачі організаціям або вилучення у них ліцензій або дозволів для провадження їхньої діяльності, видачі або вилучення сертифікатів GMP, надання рекомендацій та управління підозрюваними дефектами якості.

4.4 Ліцензія:

У виконання цього документа ліцензія визначається як дозвільний документ для провадження виробництва або дистрибуції лікарських засобів.

**5. Настанова з якості**

5.1 Фармацевтичний інспекційний орган має розробити та підтримувати в актуальному стані настанову з якості, що має охоплювати всі елементи, наведені у цьому документі. Рішення щодо форми та стилістики настанови з якості приймає кожен фармацевтичний інспекційний орган, проте вона має містити процедури системи якості, що визначають роботи інспекційного органу та заходи з підтримання системи якості, або посилання на них. Також необхідно зазначити посилання на документацію, що застосовується для її заповнення (стандарти ISO або EN).

**6. Адміністративна структура**

6.1 Структура, склад членів та робота фармацевтичного інспекційного органу GMP мають бути такими, щоб забезпечити можливість досягнення цілей управління якістю та забезпечити гарантування неупередженості.

6.2 Персонал інспекційної служби, включаючи залучений персонал за контрактом та експертів, не можуть бути об’єктом будь-якого комерційного, фінансового та іншого тиску, що може вплинути на їхнє судження та свободу дій. Фармацевтичний інспекційний орган має забезпечити, щоб особи або організації, які є зовнішніми по відношенню до інспекційної організації, не могли вплинути не результати інспекцій. Система одержання оплати не повинна неналежним чином впливати на процедуру інспектування. Необхідно чітко визначити норми деонтології, етики та конфлікту інтересів.

6.3 За наявності необхідно описати взаємозв’язок фармацевтичного інспекційного органу з іншими державними органами та іншими організаціями в рамках інспекційного органу та поза його межами.

6.4 Фармацевтичний інспекційний орган має запровадити політику, що розрізняє між процесом інспектування та процесом видачі ліцензії на виробництво відповідно до GMP.

6.5 За необхідності фармацевтичний інспекційний орган має впровадити політику, що розрізняє між процесом інспектування та процесом надання клієнтам консультативних послуг. Такі послуги мають приносити користь всім учасникам промисловості, а не лише окремим організаціям.изначити норми деонтології, етики та конфлікту інтересів.

**7**. Організація і керівництво

7.1 Вище керівництво фармацевтичного інспекційного органу повинно зробити офіційну заяву про дотримання рекомендованих принципів, наведених у цьому документі, забезпечуючи документальне оформлення політики інспекційного органу в області якості, що має відношення до цілей цього органу і впроваджена в ньому.

7.2 Мають бути чітко визначені та документально оформлені відповідальність, повноваження та структура звітування фармацевтичного інспекційного органу. Структура визначається у схемах організаційної структури із письмовими посадовими інструкціями для кожного члена персоналу.

7.3 Має бути призначена особа із відповідною кваліфікацією та досвідом (або особи), яка несе відповідальність за виконання функції забезпечення якості, у тому числі впровадження та підтримання в актуальному стані системи якості. Ця особа повинна мати прямий доступ до вищого керівництва.

7.4 Вище керівництво компетентного органу повинне забезпечити, щоб фармацевтичний інспекційний орган на всіх рівнях мав достатньо ресурсів, які дозволять результативно та ефективно досягнути цілей органу. Вище керівництво фармацевтичного інспекційного органу має забезпечити, щоб весь персонал мав компетенцію та кваліфікацію для виконання покладених на них завдань, а також щоб вони проходили належне навчання. Таке навчання має бути задокументоване із оцінкою його ефективності.

7.5 Має бути в наявності система періодичного огляду систему якості з боку керівництва. Такі огляди мають бути задокументовані, а записи мають зберігатись протягом встановленого періоду.

8. Документація і контроль якості

8.1 Фармацевтичний інспекційний орган має запровадити та підтримувати в актуальному стані систему контролю всієї документації, що стосується системи інспектування. Така документація включає політики, процедури, настанови та будь-які документи зовнішнього походження, такі як регламенти та директиви, які можуть скеровувати діяльність інспекційного органу або впливати на якість їхньої роботи.

8.2 Система контролю документації повинна забезпечувати, щоб відповідні особи затверджували документи до їх видачі, і щоб призначені особи мали тільки актуальні версії. Необхідно вести запис із переліком всієї відповідної документації та осіб, у яких ця документація знаходиться. Система має забезпечувати, щоб заміщені документи вилучались з використання. Заміщені документи мають зберігатись протягом відповідного визначеного періоду часу.

8.3 Система документації має забезпечувати, щоб зміни до документів вносились контрольованим чином із затвердженням у встановленому порядку. Мають бути в наявності засоби ідентифікації змін в окремих документах.

9. Записи

9.1 Фармацевтичний інспекційний орган має запровадити та забезпечити функціонування системи записів щодо його діяльності, яка має відповідати існуючими нормативним документам. За необхідності, система має охоплювати документи, одержані від заявників та власників ліцензії відповідно.

9.2 Записи повинні містити детальну інформацію про планування інспекцій, спосіб застосування кожної інспекції, опис процесу інспектування, контролюючі заходи та рекомендації для органу, відповідального за видачу ліцензій.

9.3 Порядок поводження із записами має запобігати їх пошкодження або втрати, і всі записи мають зберігатись протягом належного періоду часу відповідно до вимог законодавства. Всі записи мають вестись на умовах конфіденційності для інспектованого об’єкту, за виключенням випадків, передбачених відповідно до принципу свободи законодавства у сфері інформації або процедурами та угодами щодо обміну інформацією між національними фармацевтичними інспекційними органами, ЄС/ЄЕЗ, Європейським агентством лікарських засобів та партнерами Угоди про взаємне визнання чи Протоколу до Угоди Європи щодо експертизи відповідності.

10. Процедури інспектування

10.1 Фармацевтичний інспекційний орган повинен проводити повторні інспекції виробників та/або оптових дистриб’юторів та мають складати звіти за результатами інспекції відповідно до національних вимог або вимог Європейського Співтовариства відповідно.

10.2 Фармацевтичний інспекційний орган повинен мати документовані процедури і ресурси, необхідні для інспектування виробничих операцій та операцій оптової дистрибуції, яке має проводитись згідно з офіційними настановами та національним законодавством та відповідно до офіційного плану інспекцій. Всі інструкції, стандарти або письмові процедури, таблиці, чек-листи та інформативні дані стосовно роботи фармацевтичного інспекційного органу мають підтримуватись в актуальному стані та бути доступними для персоналу.

10.3 Якщо до інспектування залучено декілька інспекторів, має бути призначений головний інспектор для координації ходу інспектування. Звіт за результатами інспекції, як правило, розробляє головний інспектор і узгоджується всіма інспекторами, що брали участь в інспектуванні.

10.4 Формат звіту за результатами інспекції має відповідати європейському шаблону.

10.5 Звіт має бути надісланий відповідальній особі інспектованого об’єкту (бажано уповноваженій особі). Головний інспектор та всі залучені інспектори повинні брати участь в оцінці відповіді.

10.6 Зауваження та/або дані, одержані в ході інспектування, мають своєчасно документуватись для запобігання втрати релевантної інформації.

10.7 Необхідно проводити аналіз завершених інспекцій для забезпечення дотримання вимог.

11. Ресурси інспектування

11.1 Персонал

11.1.1 Фармацевтичний інспекційний орган повинен мати в наявності необхідний персонал, компетенцію та інші ресурси для проведення інспекцій виробників та/або оптових дистриб’юторів для визначення їх відповідності принципам та настановам поточних належних практик та відповідного законодавства.

11.1.2 Персонал, відповідальний за інспекції, повинен мати відповідну кваліфікацію, навчання, досвід і знання процесу інспектування. Вони повинні буди здатними здійснювати професійну оцінку відповідності інспектованої сторони вимогам належних практик та відповідного законодавства та застосувовувати належний рівень оцінки ризиків. Персонал повинен мати знання поточних технологій, у тому числі комп’ютеризованих систем і інформаційних технологій.

11.1.3 Фармацевтичний інспекційний орган має запровадити документально оформлену систему працевлаштування та навчання персоналу та регулярно проводити аналіз пройденого навчання і потреб у навчанні для кожного члена персоналу. Необхідно вести протоколи навчання та кваліфікації на кожну особу.

11.2 Ресурси та обладнання

11.2.1 Фармацевтичний інспекційний орган повинен мати необхідні ресурси та обладнання, які дозволяють результативно та ефективно здійснювати свої обов’язки.

11.3 Управління ризиком

11.3.1 Фармацевтичний інспекційний орган повинен запровадити управління ризиком для розподілу ресурсів та визначення пріоритетності завдань і діяльності для виконання своїх обов’язків (наприклад, планування інспекцій).

11.3.2 Окрім того, фармацевтичний інспекційний орган повинен запровадити підхід до інспектування, що базується на ризику.

12. Внутрішній аудит

12.1 Фармацевтичний інспекційний орган повинен періодично проводити та документувати внутрішні аудити своєї діяльності для оцінювання відповідності вимогам системи якості. Необхідно проводити аналіз результатів внутрішніх аудитів та коригувальних заходів, розроблених за результатами аудитів, в рамках процесу огляду з боку керівництва.

12.2 Необхідно чітко визначати процеси і документацію внутрішніх аудитів, а також кваліфікацію аудиторів (наприклад, посилання на ISO 19011:2002).

12.3 Записи внутрішніх аудитів повинні зберігатись протягом встановленого періоду.

13. Покращення якості та коригувальні/запобіжні заходи

13.1 Показники якості:

13.1.1 Фармацевтичний інспекційний орган повинен встановити та підтримувати в актуальному стані показники якості, які стосуються їхньої діяльності, особливо в сфері строків, які передбачаються в існуючих нормативних документах ЄС або національних нормативних документах (наприклад, система ліцензування щодо видачі ліцензій на виробництво або реєстраційних посвідчень) та/або документації (наприклад, складення звітів).

13.1.2 Показники якості мають аналізуватись в рамках процесу огляду з боку керівництва.

13.2 Коригувальні/запобіжні заходи:

12.2.1 Фармацевтичний інспекційний орган має запровадити та підтримувати в актуальному стані процедуру розслідування невідповідностей системі якості, визначених за результатами внутрішнього або зовнішнього аудиту його діяльності. Ця процедура має охоплювати розробку, запровадження та перевірку коригувальних заходів, а також охоплювати коригувальні заходи за результатами розслідування претензій та інших спостережень стосовної діяльності інспекційного органу.

13.2.2 Система має включати опис кроків, які мають бути зроблені для оцінки потреб у поліпшенні якості та запобіжних заходах.

13.2.3 Коригувальні та запобіжні заходи мають бути задокументовані, а записи мають зберігатись протягом встановленого періоду.

14. Претензії

14.1 Фармацевтичний інспекційний орган має запровадити та підтримувати в актуальному стані процедуру розгляду претензій стосовно його діяльності, а також претензій від його персоналу та будь-яких осіб чи організацій, залучених за контрактом. Процедура має містити опис впровадження та перевірки коригувальних заходів, розроблених за результатами розслідування претензій.

14.2 Необхідно вести записи всіх одержаних претензій та вжитих заходів, які мають зберігатись протягом встановленого періоду.

15. Видача та вилучення ліцензій і сертифікатів GMP

15.1 Фармацевтичний інспекційний орган має запровадити та забезпечити функціонування системи видачі та вилучення ліцензій і сертифікатів GMP чи, за необхідності, консультування щодо порядку видачі та вилучення ліцензій і сертифікатів GMP.

15.2 Необхідно вчасно та у граничні терміни, встановлені національними вимогами або вимогами Європейського Співтовариства, проводити оцінку та приймати рішення щодо заяв на одержання ліцензій та сертифікатів GMP. У випадках, коли граничні терміни встановлені, інспекція має бути спланована протягом загального періоду, передбаченого для ухвалення рішення щодо заяви.

15.3 В наявності має бути задокументована система вжиття відповідних заходів щодо ліцензії та/або сертифікату GMP, особливо у випадках звіту за результатами інспекції із негативними висновками або повідомлення іншим країнам-членам. Система має базуватись на принципах управління ризиком для якості та містити описи заходів, наявних в інспекційному органі; такими заходами можуть бути тимчасове призупинення дії, внесення зміни або анулювання ліцензії та/або сертифікату(ів) GMP. Має бути в наявності система оцінювання, чи дотримує організація заходів, вжитих щодо ліцензування.

15.4 Система має містити опис процедури оскарження для власників ліцензії.

15.5 Якщо система ліцензування не відноситься до функцій фармацевтичного інспекційного органу, цей інспекційний орган має встановити та підтримувати визначену взаємодію із ліцензійним органом для одержання і гарантування наведених вище завдань.

Реєстраційне посвідчення

15.6 Фармацевтичний інспекційний орган має встановити та підтримувати визначену взаємодію з підрозділами, відповідальними за реєстраційні посвідчення, з метою сприяння вжиттю заходів щодо реєстраційного посвідчення за результатами інспекції, якщо вони необхідні.

15.7 У разі запровадження таких заходів необхідно проінформувати про це інших країн-членів.

16. Порядок дій щодо підозрюваних дефектів якості та система швидкого оповіщення

16.1 Фармацевтичний інспекційний орган має запровадити та забезпечити функціонування системи розгляду повідомлень про підозрювані дефекти якості лікарських засобів у порядку, встановленому у відповідній процедурі Співтоваристві. Ця система має базуватись на управлінні ризиком для якості.

16.2 Фармацевтичний інспекційний орган має запровадити та забезпечити функціонування системи видачі швидких оповіщень у порядку, встановленому у відповідній процедурі Співтоваристві.

16.3 Фармацевтичний інспекційний орган має запровадити та підтримувати в актуальному стані перелік всіх проведених відкликань.

16.4 Якщо підрозділ, відповідальний за розгляд підозр про дефекти якості та систему швидкого оповіщення, не відноситься до фармацевтичного інспекційного органу, цей інспекційний орган має встановити та підтримувати визначену взаємодію з таким підрозділом для одержання і гарантування наведених вище завдань.

17. Співробітництво з Офіційною лабораторією контролю лікарських засобів (OMCL)

17.1 Фармацевтичний інспекційний орган має встановити та підтримувати визначену взаємодію з Офіційною лабораторією контролю лікарських засобів (Офіційними лабораторіями контролю лікарських засобів) на території відповідної країни-члена з метою обміну інформацією щодо якості лікарських засобів на національному ринку. Зокрема, провалідована СОП має визначати процеси відбору проб для вихідної сировини та лікарських засобів.

18. Субпідряд і оцінювання

18.1 Фармацевтичний інспекційний орган, як правило, повинен проводити інспекції, за які він відповідає, однак у разі аутсорсингу частини своєї роботи інспекційний орган не може передавати субпідряднику свою відповідальність. Персонал або експерти, залучені в рамках аутсорсингу, можуть залучатись в рамках інспекційної групи з метою сприяння та консультування у технічних аспектах, проте керівництво групою, як правило, має здійснювати головний інспектор GMP. Залучений персонал зобов’язаний дотримуватись вимог системи якості, і між сторонами має бути укладений письмовий юридично зобов’язальний договір.

18.2 Особи або організації, яким передаються інспекційні роботи в аутсорсинг, та експерти повинні бути звільнені від будь-якого комерційного чи фінансового тиску, який може вплинути на свободу їхніх дій. Вони повинні дотримуватись колізійних норм для уникнення конфлікту інтересів та норм етики і деонтології. Вище керівництво фармацевтичного інспекційного органу має забезпечити, щоб такі особи мали належну кваліфікацію та досвід, і щоб вони були незалежні від будь-яких організацій, які можуть бути запрошені до інспектування.

19. Публікації

19.1 Фармацевтичний інспекційний орган повинен мати у своєму розпорядженні актуальний перелік ліцензованих виробників та/або оптових дистриб’юторів. Перелік має бути пред’явлений за вимогою компетентних органів.

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| E:\Эксперт\Наталия\13 08 2014\72087_eu_flag_bw_lg.gif | **ЄВРОПЕЙСЬКА КОМІСІЯ**  **EUROPEAN COMMISSION**  ГЕНЕРАЛЬНИЙ ДИРЕКТОРАТ ОХОРОНИ ЗДОРОВ’Я ТА ЗАХИСТУ СПОЖИВАЧІВ / HEALTH & CONSUMER PROTECTION DIRECTORATE- GENERAL  Охорона здоров’я населення та оцінка ризиків в сфері лікарських засобів/  Public Health and Risk Assessment Pharmaceuticals | E:\Эксперт\Наталия\13 08 2014\emea-2010.jpg |

Процедури стосовно швидкого оповіщення

**Розгляд повідомлень про підозру дефектів якості лікарських засобів**

|  |  |
| --- | --- |
| Зміст: | сторінка |
| • Сфера застосування | 14 |
| • Вступ | 15 |
| • Критерії видачі швидкого оповіщення | 15 |
| • Видача повідомлення швидкого оповіщення | 17 |
| • Продукція, виготовлена із навмисним порушенням, та фальсифікована продукція | 18 |
| • Подальші заходи | 19 |
| • Подальше використання переліку контактів для швидкого оповіщення | 19 |
| • Додатки | 20 |

**Порядок роботи з швидким оповіщенням стосовно дефектів якості**

1. Сфера застосування

Ця процедура охоплює порядок передачі інформації у випадках, коли потребується терміновий захід для захисту здоров’я населення або тварин, шляхом швидкого оповіщення стосовно відкликання з ринку лікарських засобів, які мають дефекти якості або фальсифіковані, між компетентними органами, відповідальними за контроль лікарських засобів для застосування людиною та у ветеринарії, між країнами-членами Європейської Економічної Зони (ЄЕЗ) («країни-члени»), країнами, що приєдналися до ЄС, країнами, що є сторонами угод про взаємне визнання, органами-членами PIC/S, Європейською Комісією та міжнародними організаціями (Рада Європи/Європейська Дирекція з якості лікарських засобів, ВООЗ). Сфера застосування цієї процедури може бути розширена для охоплення органів в країнах, з якими Співтовариство уклало відповідні угоди з GMP. Порядок, передбачений в цій процедурі, може використовуватись до передачі іншої інформації, такої як «обережно при застосуванні», вилучення продукції з причин безпеки, або подальших контролюючих повідомлень щодо будь-яких з перелічених категорій. Ця процедура розповсюджується на лікарські засоби для застосування людиною або у ветеринарії та дії в рамках відповідних програм двостороннього оповіщення, запроваджених між Співтовариством та партнерами угод про взаємне визнання.

Ця процедура може застосовуватись для повідомлення про дефекти якості, фальсифікацію або навмисне порушення технологічних операцій про активні фармацевтичні інгредієнти чи досліджувані лікарські засоби, якщо органом видачі це вважається релевантним.

Фармаконагляд або повідомлення щодо медичних виробів не охоплюються сферою застосування цієї процедури.

2. Вступ

2.1 Для захисту здоров’я населення та здоров’я тварин може виникнути необхідність запровадити термінові заходи, такі як відкликання однієї чи декількох невідповідних серій лікарського засобу протягом періоду його реєстрації або досліджуваного засобу під час проведення клінічних випробувань.

2.2 Кожен власник ліцензії, передбаченої в статті 40 Директиви 2001/83/EC (для лікарських засобів для застосування людиною), статті 13 Директиви 2001/20/EC (для досліджуваних лікарських засобів) або статті 44 Директиви 2001/82/EC (для лікарських засобів для застосування у ветеринарії), зобов’язаний запровадити ефективну процедуру відкликання невідповідної продукції з ринку відповідно до статті 13 Директиви 2003/94/EC або статті 13 Директиви 91/412/EEC (для лікарських засобів для застосування у ветеринарії). Власник ліцензії зобов’язаний повідомляти відповідний компетентний орган про будь-який дефект, що може призвести до відкликання з ринку, та вказати по можливості країни призначення поставок продукту, що має дефект.

2.3 Окрім того, щодо продукції централізованої реєстрації відповідно до Регламенту Ради EC/726/2004, статті 16(2) або статті 41(4) (щодо ветеринарних препаратів) власник реєстраційного посвідчення зобов’язаний повідомляти Європейському агентству лікарських засобів певну нову інформацію (наприклад, обмеження поставок).

2.4 Кожен компетентний орган повинен мати в наявності письмову процедуру направлення, одержання та розгляду повідомлень про продукцію, що має дефект, відкликання серій з ринку або інші швидкі оповіщення у робочий та неробочий час.

2.5 Компетентний орган кожної країни-члена повинен сприяти власнику ліцензії у процесі відкликання, за необхідності, та контролювати його ефективність. Компетентний орган має забезпечити, щоб інформація стосовно відкликання лікарських засобів була швидко повідомлена іншим країнам-членам, якщо характер дефекту становить серйозний ризик для здоров’я населення. Передача цієї інформації має здійснюватись через «систему швидкого оповіщення».

3. Критерії видачі швидкого оповіщення

3.1 Метою системи швидкого оповіщення є передача лише тих повідомлень, терміновість та серйозність яких не допускає затягування часу передачі. Для забезпечення її ефективності необхідно забезпечити відсутність перенавантаження системи менш терміновою інформацією. У кожному випадку необхідно провести професійну оцінку серйозності дефекту, можливості спричинення шкоди пацієнту або (у випадку ветеринарного препарату) тваринам, споживачам, операторам та навколишньому середовищу, а також можливої дистрибуції ураженої(их) серії(ій). У додатку 1 наведене керівництво щодо класифікації терміновості відкликання з ринку невідповідних лікарських засобів.

3.2 Дефекти класу І становлять потенційну загрозу життю. Повідомлення швидкого оповіщення має бути надіслане всім контактним особам переліку осіб для повідомлень швидкого оповіщення незалежно від того, чи були експортовані серії такого продукту до певної країни.

3.3 Дефекти класу II можуть викликати розвиток захворювання чи неналежне лікування, однак не відносяться до класу I. Повідомлення швидкого оповіщення слід надсилати всім контактним особам переліку осіб для повідомлень швидкого оповіщення, оскільки може виникнути складність у визначенні, куди було відвантажено серію. Якщо маршрут дистрибуції серії відомий, повідомлення слід надсилати лише відповідним контактним особам.

3.4 Дефекти класу III можуть не становити суттєву загрозу для здоров’я, однак вилучення з ринку може бути ініційоване з інших причин. Як правило, система швидкого оповіщення не застосовується для повідомлення про дефекти цього класу.

3.5 За необхідності, система швидкого оповіщення може використовуватись для повідомлення відповідних органів про відкликання продукції або ембарго на поставку продукції після тимчасового припинення або скасування ліцензії на виробництво / на провадження оптової торгівлі.

4. Видача повідомлення швидкого оповіщення

Відповідальність

4.1 Щодо серії, яка була вироблена в країні-члені, або серії, що була вироблена в третій країні та імпортовано на територію ЄЕЗ, що є об’єктом національного реєстраційного посвідчення (включаючи загально визнаного або децентралізованого), компетентний орган країни-члена, в якій було вперше виявлено дефект, має провести розслідування дефекту та видати швидке оповіщення.

4.2 У випадку продукту централізованої реєстрації або ж у винятковому випадку продукту, на який видано і централізований дозвіл, і національний, компетентний орган країни-члена, у якій було вперше виявлено дефект, має провести розслідування дефекту та видати швидке оповіщення (орган видачі). Оповіщення має містити рекомендації щодо запропонованих заходів для всіх пов’язаних з продуктом органів.

Якщо дозволяє час, необхідно узгодити зміст запропонованого заходу із наглядовим органом, Європейським агентством лікарських засобів та представником відповідного комітету лікарських засобів. За деяких обставин, а особливо коли наглядовий орган провів всі розслідування, країна-член, у якій було вперше виявлений дефект, може делегувати видачу швидкого оповіщення наглядовому органу. Якщо у зв’язку з терміновістю дефекту недостатньо часу для розробки гармонізованого запропонованого заходу, цей розділ повідомлення швидкого оповіщення має проінформувати всіх одержувачів про те, що Європейське агентство лікарських засобів буде координувати подальші дії у співробітництві з відповідним наглядовим органом відповідно до процедур управління кризовими ситуаціями Агентства, а також що по мірі готовності будуть передані гармонізовані подальші заходи.

4.3 У випадку паралельної дистрибуції продукту централізованої реєстрації, або якщо перепакування не проводиться, застосовується процедура, описана в п. 4.2. Окрім того вона застосовується у тих випадках, коли причиною дефекту стала операція перепакування. Якщо операція перепакування проводиться, але дефект був спричинений оригінальним виробничим процесом, процедура, описана в п. 4.2, все одно застосовується, проте в швидкому оповіщенні має зазначатись опис іншого пакування, в якому може перебувати продукт (наприклад, версії іншою мовою та інша форма випуску), якщо ця інформація є в наявності від Європейського агентства лікарських засобів.

4.4 У випадку паралельного імпорту швидке оповіщення має надавати компетентний орган країни-члена, у якому був вперше виявлений дефект.

Формат швидкого оповіщення та його передача

4.5 Відповідний формат повідомлення про дефекти якості через систему швидкого оповіщення наведений у Додатку 2. Заповнювати форму необхідно чітко та англійською мовою. Повідомлення та відповідні документи мають бути надіслані особам з переліку контактних осіб для швидкого оповіщення електронною поштою. До повідомлення необхідно додати перелік контактних осіб та будь-які відповідні документи.

Електронний лист повинен містити унікальну тему для ідентифікації швидкого оповіщення та будь-яких попередніх повідомлень. Тема має складатись з наступного:

Швидке Оповіщення; [ДефектЯкості / Фальсифікація / Навмисне порушення технологічних операцій], клас [ I / II]; Продукт [Назва / INN], Захід [Відкликання / Без відкликання / Контроль], код швидкого оповіщення. (Наприклад, RapidAlert; Qdefect; I, ProductX; Follow-up,CH/I/07/01).

Швидкому оповіщенню необхідно присвоїти унікальний код у наступному форматі: код країни (країна, в якій було сформоване перше оповіщення)/код регіону або органу (за наявності)/класифікація/порядковий номер/номер повідомлення. (наприклад, код ES/II/05/02 вказує на швиде оповіщення класу ІІ, ініційоване в Іспанії, що є п’ятим швидким оповіщенням, генерованим Іспанією, і це друге повідомлення стосовно цього швидкого оповіщення).

4.6 Передача швидкого оповіщення класу І має здійснюватись паралельно з заходом на національному рівні. Якщо це вбачається можливим, передача швидкого оповіщення класу ІІ має здійснюватись паралельно з заходом на національному рівні, проте в будь-якому разі протягом 24 годин з моменту повідомлення на національному рівні.

Щодо повідомлення класу І може виникнути необхідність додатково сповістити органи, що знаходяться у різних часових зонах, телефоном.

Коли орган формує швидке оповіщення на серію, графа 18 у формі у Додатку 2 «Детальна інформація про дефект/причина відкликання» має розпочинатись з наступного тексту: «Швидке оповіщення по факту першого швидкого оповіщення #код#».

Перелік контактних осіб для швидкого оповіщення

4.7 Європейське агентство лікарських засобів веде перелік контактних осіб для надіслання ним повідомлень швидкого оповіщення від компетентних органів, передбачених у Розділі 1. Як правило, кожною країною-членом призначається по одній контактній особі на кожен орган. У випадку зміни в імені чи контактних даних особи необхідно проінформувати про це Європейське агентство лікарських засобів (qdefect@ema.europa.eu), після чого зміни будуть розіслані всім особами у переліку електронною поштою. Контактні дані містять номери телефону та факсу, адресу електронної пошти, перевірку якої необхідно постійно здійснювати.

5. Продукція, виготовлена із навмисним порушенням, та фальсифікована продукція

Система швидкого оповіщення має застосовуватись для повідомлення компетентних органів про можливу наявність у законній мережі збуту фальсифікованої продукції чи продукції, виготовленої із навмисним порушенням виробництва, пакування, дистрибуції чи рекламування, а також продукції, що містить фальсифіковану вихідну сировину.

Компетентний орган країни-члена або партнера угоди про взаємне визнання, на території якого було вперше виявлено фальсифіковану продукцію або продукцію, виготовлену із навмисним порушенням технологічних операцій, має сформувати повідомлення. Можна використовувати формат повідомлення швидкого оповіщення, наведений у Додатку 2, проте заголовок документа має чітко визначати, що повідомлення стосується продукту, виготовленого із навмисним порушенням технологічних операцій, або фальсифікованого продукту, а в графі «Детальна інформація про дефект» необхідно навести достатньо інформації, яка дозволить ідентифікувати дефект. Повідомлення необхідно розіслати всім особами у переліку контактних осіб.

6. Подальші заходи

Кожен компетентний орган повинен мати письмову процедуру з описом подальших заходів після повідомлення швидкого оповіщення. Компетентний орган кожної країни-члена та партнера угод про взаємне визнання, на територію якого було експортовано продукт, повинен проводити контроль процесу відкликання на державному рівні, ініційованого в результаті повідомлення швидкого оповіщення, та його ефективності.

Відповідний наглядовий орган має провести розслідування обставин, які призвели до дистрибуції невідповідного продукту, а також забезпечити, щоб виробником та за необхідності власником реєстраційного посвідчення були вжиті будь-які необхідні коригувальні заходи.

Європейське агентство лікарських засобів має координувати подальші заходи для відкликання з ринку продукції централізованої реєстрації.

Будь-які подальші заходи, передані через систему швидкого оповіщення, мають оформлюватись за допомогою форми Подальших заходів та нетермінованих повідомлень щодо дефектів якості, описаних в Додатку 3, з метою їх розмежування від повідомлень швидкого оповіщення. Таке повідомлення має містити код із посиланням до першого швидкого оповіщення із застосуванням того ж формату, який був описаний вище.

7. Подальше використання переліку контактних осіб для швидкого оповіщення

Незважаючи на те, що перелік контактних осіб для повідомлень швидкого оповіщення має використовуватись лише для передачі повідомлення, що підпадає в сферу застосування цієї процедури та процедури щодо невідповідності вимогам GMP, за виняткових обставинах, якщо компетентний орган вважає це за доцільне, цей перелік може використовуватись для повідомлення іншої важливої та термінової інформації стосовно фармацевтичної продукції. Такі повідомлення повинні чітко визначати тему повідомлення, а також чи надаються вони для інформації або для вжиття заходу. Наприклад, таким чином Європейське агентство лікарських засобів розповсюджує термінову інформацію від своїх наукових комітетів.

**8. Додатки**

8.1 Додаток 1: Класифікація швидких оповіщень

8.2 Додаток 2: Формат повідомлення швидкого оповіщення про дефект якості

8.3 Додаток 3: Формат додаткової та нетермінової інформації про дефекти якості

**Додаток 1**

Система швидкого оповіщення: Класифікація терміновості оповіщень про лікарські засоби з дефектами

КЛАС I

Дефекти класу I потенційно небезпечні для життя чи можуть призвести до серйозного ризику для здоров’я. Оповіщення про такі дефекти необхідно направляти через систему швидкого оповіщення в обов’язковому порядку.

Приклади:

• Неправильний продукт (етикетка та вміст від різної продукції);

• Правильний продукт, але неправильне дозування із серйозними медичними наслідками;

• Мікробна контамінація стерильного ін’єкційного чи офтальмологічного препарату;

• Хімічна контамінація із серйозними медичними наслідками;

• Плутанина декількох продуктів (підробка) із залученням декількох контейнерів;

• Неправильна діюча речовина у багатокомпонентному продукті із серйозними медичними наслідками.

КЛАС II

Дефекти класу II можуть викликати розвиток захворювання чи неналежне лікування, однак не відносяться до класу I. Повідомлення швидкого оповіщення слід надсилати всім контактним особам переліку осіб для повідомлень швидкого оповіщення, оскільки може виникнути складність у визначенні, куди було відвантажено серію. Якщо маршрут дистрибуції серії відомий, повідомлення слід надсилати лише відповідним контактним особам.

Приклади:

• Неправильне маркування, наприклад, невірний або відсутній текст чи цифри;

• Відсутня чи невірна інформація (інструкції для медичного застосування чи листки-вкладиші);

• Мікробна контамінація неін’єкційних, неофтальмологічних стерильних препаратів із медичними наслідками;

• Хімічна/фізична контамінація (суттєві домішки, перехресна контамінація, механічні включення);

• Плутанина продуктів в контейнерах (підробка);

• Невідповідність специфікації (наприклад, кількісне визначення, стабільність, об’єм наповнення/вага);

• Негерметичне закупорювання із серйозними медичними наслідками (наприклад, цитотоксичні препарати, контейнери із функцією захисту від дітей, сильнодіючі препарати).

КЛАС III

Дефекти класу III можуть не становити суттєву загрозу для здоров’я, однак вилучення з ринку може бути ініційоване з інших причин. Якщо орган видачі вважає це за доцільне, може бути використана система швидкого оповіщення.

Приклади:

• Невідповідність пакування, наприклад, невірний чи відсутній номер серії чи терміну придатності;

• Порушення закупорювального засобу;

• Контамінація, наприклад, мікробне псування, бруд чи осад, механічні включення.

**Додаток 2**

**ВАЖЛИВО – ДОСТАВИТИ НЕГАЙНО**

**Повідомлення про швидке оповіщення про дефект якості / відклик /**

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
|  | | | | **Реєстраційний номер/**  **Reference Number** | | |
| [додати фірмовий бланк відправника]/  [add letter head of sender] | | | | | | |
| 1. Одержувач/To:  (див. доданий перелік, якщо більше ніж один)/  (see list attached, if more than one) | | | | | | |
| 2. Клас дефекту відклику продукту:/  Product Recall Class of Defect: I II  (обвести один)/(circle one) | | 3. Фальсифікація / підробка (вказати)\*/  Falsification / Fraud (specify)\* | | | | |
| 4. Продукт/Product: | | | 5. Номер реєстраційного посвідчення/ Marketing Authorisation Number: \*  Для застосування у людей/тварин (видалити за необхідності)/  For use in humans/animals (delete as required) | | | |
| 6. Назва торгової марки/торгова назва:/  Brand/Trade Name: | | | 7. INN чи генерична назва: /  INN or Generic Name: | | | |
| 8. Лікарська форма/Dosage Form: | | | 9. Дозування/Strength: | | | |
| 10. Номер серії (і bulk, якщо відрізняється):/  Batch number (and bulk, if different): | | | 11. Термін придатності:/  Expiry Date: | | | |
| 12. Розмір упаковки та форма випуску:/  Pack size and Presentation: | | | 13. Дата виробництва:/  Date Manufactured: \* | | | |
| 14. Власник реєстраційного посвідчення:/  Marketing Authorisation Holder: \* | | | | | | |
| 15. Виробник/Manufacturer†:  Контактна особа/Contact Person:  Телефон/Telephone: | | | 16. Фірма, що здійснює відкликання (якщо відрізняється)/Recalling Firm (if different):  Контактна особа/Contact Person:  Телефон/Telephone: | | | |
| 17. Присвоєний номер відкликання (за наявності):/  Recall Number Assigned (if available): | | | | | | |
| 18. Детальна інформація про дефект/причина відкликання:/  Details of Defect/Reason for Recall: | | | | | | |
| 19. Інформація про дистрибуцію, в тому числі експорт (тип замовника, наприклад, лікарні):/  Information on distribution including exports (type of customer, e.g. hospitals): \* | | | | | | |
| 20. Дії, вжиті органом видачі:/  Action taken by Issuing Authority: | | | | | | |
| 21. Пропоновані заходи:/  Proposed Action: | | | | | | |
| 22. Відправник (Орган видачі):/  From (Issuing Authority): | | | | | 23. Контактна особа/Contact Person:  Телефон/Telephone: | |
| 24. Підпис/Signed: | 25. Дата/Date: | | | | | 26. Час/Time: \* |

\*Інформація не вимагається при отриманні повідомлення за межами ЄС.

Власник посвідчення, вказаний згідно зі Статтею 40 Директиви 2001/83/EC чи Статтею 44 Директиви 2001/82/EC і власник посвідчення, від імені якого уповноважена особа здійснила сертифікацію серії для випуску згідно зі Статтею 51 Директиви 2001/83/EC чи Статтею 55 Директиви 2001/82/EC, якщо відрізняється.

Ця інформація призначена для використання стороною, якій вона адресована, і може містити інформацію для привілейованих користувачів, конфіденційну інформацію та інформацію, захищену від розкриття відповідно до чинного законодавства. Якщо Ви не одержувач або особа, уповноважена вручити документ одержувачу, повідомляємо, що будь-який огляд, розкриття, розповсюдження, копіювання чи інші дії, що основані на змісті цього обміну інформацією, не санкціоновані. Якщо Ви помилково отримали цей документ, просимо Вас повідомити нас негайно за телефоном і повернути інформацію нам за вказаною вище адресою поштою. Дякуємо.

**Додаток 3**

**Додаткова та нетермінова інформація щодо дефектів якості/**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| [додати фірмовий бланк відправника]/  [add letter head of sender] | | | |
| 1. Одержувач/To:  (див. доданий перелік, якщо більше ніж один)/  (see list attached, if more than one) | | | |
| 2. Присвоєний номер відкликання:/  Recall Number Assigned: | 2a. Національний реєстраційний номер/  National reference number  (За наявності)  (When applicable) | | |
| 4. Продукт/Product: | 5. Номер реєстраційного посвідчення:/  Marketing Authorisation number: | | |
| 6. Назва торгової марки/торгова назва/  Brand/Trade name: | 7. INN чи генерична назва: /  INN or Generic Name: | | |
| 8. Лікарська форма/Dosage form: | 9. Дозування/Strength: | | |
| 10. Номер серії (і bulk, якщо відрізняється)/  Batch number (and bulk, if different): |  | | |
| 14. Власник реєстраційного посвідчення/  Marketing Authorisation holder: | | | |
| 15. Виробник/Manufacturer1: | 16. Контактна особа/Contact Person: | | |
| 17. Тема/Subject title  Додати основну частину повідомлення/Add bulk message here | | | |
| 22. Відправник (Орган видачі)/  From (issuing Authority): | | 23 Контактна особа/  Contact person: | |
| 24. Підпис/Signed: | 25. Дата/Date: | | 26. Час/Time: |

1 Власник дозволу на провадження виробництва згідно із Статтею 40 Директиви 2001/83/EC та Статтею 44 Директиви 2001/82/EC та власник дозволу, від імені якого Уповноважена особа провела сертифікацію серії для її випуску відповідно до Статті 51 Директиви 2001/83/EC або Статті 55 Директиви 2001/82/EC, якщо відрізняється

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| E:\Эксперт\Наталия\13 08 2014\72087_eu_flag_bw_lg.gif | ЄВРОПЕЙСЬКА КОМІСІЯ  EUROPEAN COMMISSION  ГЕНЕРАЛЬНИЙ ДИРЕКТОРАТ ОХОРОНИ ЗДОРОВ’Я ТА ЗАХИСТУ СПОЖИВАЧІВ / HEALTH & CONSUMER PROTECTION DIRECTORATE- GENERAL | E:\Эксперт\Наталия\13 08 2014\emea-2010.jpg |
| Охорона здоров’я населення та оцінка ризиків в сфері лікарських засобів/  Public Health and Risk Assessment Pharmaceuticals | | |
|  |  |  |

**Процедури, пов’язані з проведенням інспекцій GMP,**

**Проведення інспекцій фармацевтичних виробників чи імпортерів**

|  |  |
| --- | --- |
| **Зміст:** | сторінка |
| **• Вступ** | 26 |
| **• Загальні положення про інспекції** | 26 |
| **• Планування та підготовка інспекцій** | 27 |
| **• Етапи інспекцій** | 28 |
| **• Заключна зустріч** | 30 |
| **• Звіт за результатами інспекції** | 30 |
| **• Періодичність інспекцій** | 31 |
| **• Управління якістю дій інспектора** | 31 |
| **• Глосарій термінів** | 31 |
| **Додаток 1. «Проведення інспектування стосовно препарату** | 32 |
| **Додаток 2 «Проведення інспектування для досліджуваних лікарських засобів для людей** | 34 |
| **Додаток 3. «Щодо інспектування діючи речовин»** | 36 |
| ***Процедури координування перевірки статусу відповідності вимогам GMP виробника у третіх країнах*** | 39 |

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Назва** | **Title** | **Проведення інспекцій фармацевтичних виробників чи імпортерів** | | **Conduct of Inspections of Pharmaceutical Manufacturers or Importers** | | |
| Дата затвердження | Date of adoption | Січень 2010 р. | | January 2010 | | |
| Дата набрання чинності | Date of entry into force | [Одразу після публікації. Додаток про активні фармацевтичні субстанції протягом шести місяців після публікації.] | | [Immediately after publication. Annex on Active Pharmaceutical Substances within six months of publication.] | | |
| Вводиться взамін | Supersedes | Версії, затвердженої в 2006 р. | | Version adopted in 2006 | | |
| Причини перегляду | Reason for revision | Додано додаток про діючі речовини/активні фармацевтичні інгредієнти і актуалізовано текст відповідно до Настанови GMP ЄС. Додано формулювання про ризикоорієнтований підхід до проведення інспекцій (Розділи 3.1, 4.3, 7).  Уточнення щодо сфери застосування та застосування до інспекцій імпортерів | | Annex on active substances/ active pharmaceutical ingredients added and main text updated in line with EU GMP Guide. A wording for the risk based approach to conducting inspections was added (Sections 3.1, 4.3, 7).  Clarification concerning the scope and the application to inspections of importers | | |
| Примітки | Notes | Оригінальне керівництво затверджене у грудні 1996 р. Додаток про досліджувані лікарські засоби затверджене в жовтні 2002 році з набранням чинності в травні 2004 р. | | Original guideline December 1996. Annex on Investigational Medicinal Products adopted in October 2002 and entered into force in May 2004 | | |
| 7 Westferry Circus **●** Canary Wharf **●** London E14 4HB **●** United Kingdom  **Телефон/Telephone** +44 (0)20 7418 8400  **Факс/Facsimile** +44 (0)20 7418 8595  **E-mail** [info@ema.europa.eu](mailto:info@ema.europa.eu) **Website** [www.ema.europa.eu](http://www.ema.europa.eu/) | | | | Агенція Європейського Союзу/  An agency of the European Union | |  |

**Проведення інспекцій фармацевтичних виробників чи імпортерів**

1. Вступ

Відповідно до Статей 42 і 111 Директиви 2001/83/EC і Статтей 46 і 80 Директиви 2001/82 проводяться інспектування виробників та імпортерів лікарських засобів, а відповідно до Статті 15 Директиви 2001/20/EC проводяться інспектування виробників та імпортерів досліджуваних лікарських засобів.

Крім того, стаття 111 Директиви 2001/83/EC і стаття 80 Директиви 2001/82/EC включають положення про інспекції виробників та імпортерів діючих речовин, які використовуються в якості вихідної сировини[[1]](#footnote-1).

Призначається наступна процедура.

Метою цього документа є надання керівництва щодо проведення інспекцій з метою гармонізації процедури інспектування, періодичності інспекцій та порядку подальших дій, забезпечуючи таким чином системний підхід до оцінювання та прийняття рішень компетентними органами.

Розділи 2-9 основної процедури застосовуються до виробників і за необхідності до імпортерів лікарських засобів, досліджуваних лікарських засобів чи діючих речовин. Додатки містять додаткові спеціальні положення:

Додаток 1 включає спеціальні положення щодо інспекцій, орієнтованих на продукцію, виробників та імпортерів лікарських засобів;

Додаток 2 включає спеціальні положення щодо інспекцій виробників та імпортерів досліджуваних лікарських засобів;

Додаток 3 включає спеціальні положення щодо інспекцій виробників та імпортерів діючих речовин.

2. Загальні положення про інспекції

2.1 Головну роль, яку виконує інспектор, є захист здоров’я населення відповідно до регуляторних вимог Європейського Співтовариства.

2.2 Функція інспектора полягає в тому, щоб забезпечити дотримання виробниками принципів та керівництв GMP, в тому числі положень щодо ліцензування, реєстрації препаратів та дозволів на провадження виробництва.

2.3 Головною метою для інспектора є визначення, чи є ефективними різні елементи системи забезпечення якості, і чи придатні вони досягнути відповідності принципам GMP, Додатковою метою є визначення, чи відповідають лікарські засоби вимогам відповідного реєстраційного посвідчення.

2.4 Інспектори повинні намагатися створити позитивну атмосферу в ході інспектування.

2.5 Інспектор повинен знати про свій вплив в процесах прийняття рішень. Він має відповідати на питання, однак уникати виконання ролі консультанта.

2.6 Завдання інспектора не обмежується розкриттям інформації про порушення, дефекти і невідповідності. Інспекція, як правило, повинна включати освітні та мотиваційні елементи.

2.7 Широка різноманітність об’єктів (з точки зору фізичного планування і структури керівництва) разом із різноманітними продуктами та виробничими процесами, а також методами контролю означає, що судження інспекторів на місці щодо рівня відповідності вимогам GMP має важливу роль.

2.8 Суттєву роль відіграє узгоджений підхід до оцінювання стандарту GMP підприємств.

2.9 Інспектори можуть порушувати звичайні режими роботи в межах підприємства, тому інспектори повинні вживати заходів, щоб не піддавати продукт ризику, і виконувати свою роботу обережно і згідно з планом.

2.10 Інспектори матимуть доступ до конфіденційної інформації під час проведення інспекції і повинні поводитись з нею чесно та з великою обережністю.

2.11 Перед початком інспектування інспектор може отримати консультацію у спеціалістів з конкретної галузі.

3. Планування та підготовка інспекцій

3.1 Компетентний орган має проводити планування порядку інспекцій заздалегідь та розробляти програму. Така програма повинна забезпечувати можливість дотримання періодичності інспектування окремих виробників відповідно до плану. Для забезпечення належного виконання передбаченої програми інспекцій необхідно визначити та виділити достатні ресурси. Планування інспекцій має проводитись відповідно до Процедури Європейського Співтовариства «Модель ризикоорієнтованого планування інспекцій фармацевтичних виробників фармацевтичних».

3.2 Підготовка до інспекцій: перед проведенням інспекції інспектор(и) повинен(нні) ознайомитись з підприємством, що підлягає інспектуванню.

3.3 Це може включати наступне:

• оцінювання досьє виробничої дільниці;

• огляд продукції, яку виробляє/імпортує підприємство;

• огляд звітів за результатами попередніх інспекцій;

• огляд коригувальних дій (за наявності) за результатами попередніх інспекці;

• ознайомлення з відповідними аспектами дозволу на провадження виробництва, в тому числі змінами;

• огляд будь-яких змін до дозволу на провадження виробництва;

• огляд відкликів продукції, ініційованих з моменту попередньої інспекції;

• огляд відповідних дефектів продукції, про які було повідомлено з моменту попередньої інспекції;

• огляд аналізу будь-яких зразків, які пройшли контроль в офіційній лабораторії контролю лікарських засобів з моменту попередньої інспекції;

• огляд будь-яких спеціальних стандартів чи керівництв, пов’язаних з дільницею, що підлягає інспектуванню;

• огляд відповідних частин реєстраційного посвідчення на один чи декілька обраних продуктів для перевірки під час інспекції;

• огляд будь-яких змін до реєстраційних посвідчень, на отримання яких подано заяву, які були видані та у видачі яких було відмовлено;

• огляд інформації, що є в наявності у регуляторних базах даних (EudraGMP, листи з попередженням FDA, тощо);

• огляд суттєвих змін до обладнання, процесів та ключового персоналу;

• огляд (чи підготовка) пам’ятних записок щодо конкретної запланованої інспекції, щоб уникнути упущення важливих аспектів GMP.

Інспекторам рекомендується підготувати план інспекції, що може включати:

• цілі та масштаб інспекції в світлі попередніх інспекцій;

• визначення осіб, які несуть пряму відповідальність за виробництво та контроль/забезпечення якості. У випадках, якщо інспектуванню підлягають певні продукти та/чи процеси, повинні бути визначені особи, які несуть пряму відповідальність за такі продукти та/чи процеси;

• визначення членів інспекційної групи та їх відповідні ролі, якщо інспекція буде проводитись більше ніж одним інспектором;

• дата та місце, де має проводитись інспектування;

• визначення структурних одиниць, що підлягають інспектуванню;

• очікуваний час та тривання кожної основної операції інспекції (приміщення, процеси, тощо);

• зразки (за наявності), які планується відібрати;

• графік заключної зустрічі;

• орієнтовний графік передачі звіту за результатами інспекції.

4. Етапи інспекцій

4.1 Повідомлення про інспекцію: Компетентні органи мають право проводити інспекції у будь-який час (в тому числі під час роботи зміни). Може надаватись попереднє повідомлення про інспекцію. При попередньому повідомленні про день/дні, коли відбуватиметься інспекція, і період часу, протягом якого інспектор планує знаходитись у приміщеннях підприємства, цілі інспекції будуть відомі підприємству, що може полегшити забезпечення наявності відповідного персоналу та документації.

4.2 Перша зустріч: Інспектор, як правило, має зустрітись з керівництвом та ключовим персоналом підприємства для представлення себе та будь-якої(их) супроводжуючої(их) особи(осіб) чи спеціаліста(ів) та обговорити план інспекції (звичайно, до такого плану можуть бути внесені зміни без повідомлення про це).

Протягом першої зустрічі інспектор має:

• окреслити ціль та масштаб інспекції;

• розглянути структуру управління підприємства (організаційну структуру);

• визначити деяку документацію, яка може вимагатись протягом інспекції.

Протягом першої зустрічі, що формально повинна тривати не більше 30 хвилин, підприємство має:

• описати систему управління якістю за запитом;

• пояснити суттєві зміни до приміщень, обладнання, продукції та персоналу, що відбулись з моменту останньої інспекції;

• пояснити, як були врегульовані невідповідності, якщо така інформація ще не направлена до компетентного органу;

• призначити осіб, що будуть супроводжувати інспектора протягом інспекції;

• виділити інспектору приміщення за запитом.

4.3 Інспекція заводських приміщень: швидка екскурсія по заводу зачасту допомагає ознайомитись із дільницею та будь-якими суттєвими змінами. Інспектори можуть прослідити за логічним потоком вихідної сировини, товарів на склад, через виробничі зони, зони контролю якості на склад випущеної готової продукції з урахуванням детального керівництва GMP. Після цього може відбутись детальна екскурсія по заводу з метою визначення, чи мають приміщення та обладнання відповідне розташування та проектування, а також чи відповідає спосіб, у який вони використовуються, запланованій діяльності. У деяких випадках може бути корисною інспекція негайно після прибуття на місце.

Ризикоорієнтований підхід до проведення інспекції означає пошук сигналів під час швидкої екскурсії по заводу чи аналізу документів, що можуть вказувати на проблему з продуктом, процесом чи системою, і орієнтацію інспекції на таких зонах і у зв’язку з цим підтримання гнучкого плану інспекції. Аналогічно будь-яке визначення високого ризику в ході інспекції може призвести до внесення зміни до плану інспекції з метою більш детального вивчення визначеної зони.

У деяких випадках доцільно зосередити зусилля на одному відділі підприємство, якщо є особливі проблеми чи вимоги, наприклад, відділ, що здійснює тільки виробництво стерильних лікарських форм чи нестерильних лікарських форм. Повинні бути включені відповідні зони обслуговування, наприклад, системи водопідготовки, пари та вентиляції/пиловидалення та інженерно-технічна підтримка.

В ході інспекції інспектор повинен завжди обговорювати спостереження в ході їх виникнення з ключовим персоналом, контролерами та операторами з метою встановлення фактів, визначати проблемні ділянки та оцінювати знання та компетенцію їх персоналу.

4.4 Огляд документації: вся система документації, що ґрунтується на специфікаціях, виробничих формулах та технологічних інструкціях та інструкціях з пакування, процедурах та протоколах, що охоплюють різні виробничі операції, операції з контролю якості та дистрибуції, повинна перевірятись шляхом вивчення конкретних прикладів в ході використання та після складання повних досьє серій.

4.5 Загальна інспекція, орієнтована на інспектування GMP, для оцінки відповідності умовам дозволу на провадження виробництва, як правило, включатиме огляд документації стосовно:

• Відповідність вимогам належної виробничої практики;

• Відповідність вимогам реєстраційного посвідчення;

• Управління якістю;

• Персонал;

• Приміщення та обладнання;

• Документація;

• Технологічний процес;

• Контроль якості;

• Виробництво та аналіз за контрактом;

• Претензії та відкликання продукції;

• Самоінспекція.

4.6 Виробництво та аналіз за контрактом: слід чітко визначити операції, які виконуються сторонніми організаціями, та функції різних сторін. Необхідно перевірити контракт між замовником та виконавцем на предмет відповідності вимогам детального керівництва GMP.

4.7 Претензії та відкликання продукції: в ході інспекції необхідно перевірити систему реєстрації та розгляду претензій, а також систему відкликання серій лікарських засобів на території країни-члени ЄС та за їх межами. Звіти про дефекти та відкликання мають бути обговорені.

4.8 Самоінспекція: необхідно перевірити систему проведення самоінспекцій на підприємстві, однак зазвичай інспектор не має читати самі звіти.

4.9 Інспекція, яка орієнтована на продукт, для оцінки відповідності умовам досьє на досліджуваний лікарський засіб, як правило, включатиме огляд конкретної документації на одну чи декілька серій конкретного продукту, зокрема:

• Стандартні операційні процедури (СОП);

• Огляд якості продукції;

• Виробничі формули, протоколи та інструкції;

• Специфікації, відбір проб та методи контролю компонентів, вихідної сировини, напівпродуктів та готової продукції.

4.10 Для діючих речовин, що використовуються як вихідна сировина: слід також провести перевірку для забезпечення, що власник реєстраційного посвідчення відповідає вимогам статті 46 (f) Директиви 2001/83/EC і статті 50 (f) Директиви 2001/82/EC зі змінами та поправками і має відповідні системи та процедури для використання в якості вихідної сировини тільки тих діючих речовин, що були виготовлені відповідно до детального керівництва з належної виробничої практики для діючих речовин, що застосовуються в якості вихідної сировини.

5. Заключна зустріч

5.1 Після завершення інспекції інспектор повинен підсумувати результати на заключній зустрічі з представниками підприємства, до яких, як правило, відноситься технічне керівництво, в тому числі ключовий персонал і найкраще деяке або все старше керівництво, якщо вони не входять до складу ключового персоналу.

5.2 Заключна зустріч є важливою частиною інспекції. Повинні бути обговорені невідповідності, що спостерігались протягом інспекції. Також повинна обговорюватись їх важливість з метою встановлення граничних термінів виконання заходів з усунення недоліків.

5.3 Факти та об’єктивні докази, що підтверджують спостереження, переважно мають бути погоджені підприємством. Підприємством може за бажанням обговорити первинні пропозиції заходів з усунення недоліків.

5.4 По можливості на цій зустрічі повинні бути повідомлені всі відповідні спостереження, щоб підприємство могло ініціювати необхідні коригувальні дії якомога раніше.

5.5 У випадку серйозних порушень, що призводять до можливого серйозного ризику для пацієнтів, інспектор повинен вжити негайних заходів.

6. Звіт за результатами інспекції

6.1 Звіти за результатами інспекції повинні ґрунтуватись на записах, зроблених в ході інспекції. Такі записи повинні бути чіткими та розбірливими.

6.2 Звіт за результатами інспекції повинен представляти короткий опис підприємства та його діяльності, опис ходу інспекції та одержаних інспектором результатів, спостережень та порушень.

6.3 Звіт повинен відповідати вимогам формату звіту за результатами інспекції GMP Європейського Співтовариства.

6.4 Зміст первинного звіту за результатами інспекції повинен бути направлений підприємству для одержання від нього коментарів для подальшої розробки кінцевого звіту протягом відповідного періоду часу після отримання запиту інспекції, а також для забезпечення можливості за необхідності видати сертифікат відповідності вимогам GMP протягом нормативного періоду часу у 90 днів.

7. Періодичність інспекцій

Періодичність інспекцій може ґрунтуватись на процедурі Європейського Співтовариства «Модель ризикоорієнтованого планування інспекцій фармацевтичних виробників фармацевтичних».

8. Управління якістю дій інспектора

8.1 Більшість інспекторів працюють по одному або щонайбільше в парі. Необхідно розглянути можливість участі спеціаліста у інспекції. Має бути в наявності система моніторингу та контролю роботи інспектора для забезпечення відповідного та системного підходу у різних обставинах та різними інспекторами. Процес моніторингу необхідно планувати для оцінки щонайменше:

• масштабу та глибини інспекції;

• здатності впізнання недоліків;

• здатності оцінити серйозність недоліків;

• рекомендованого порядку дій;

• ефективності, з якою здійснюються визначені заходи.

8.2 Система якості має включати періодичні спільні візити із старшими інспекторами або спеціалізованими інспекторами, а також контроль рекомендацій та подальших заходів.

9. Глосарій термінів

У цьому документі застосовуються визначення термінів, наведені у детальному керівництві, опублікованому в Томі 4 Настанови з належної виробничої практики лікарських засобів у Європейському Співтоваристві. Визначення додаткових термінів:

Інспекція: Оцінка відповідності принципам GMP Європейської Спільності на місці, яку проводять офіційні службовці компетентних органів Європейського Співтовариства.

Загальні інспекції GMP (також називаються регулярними, періодичними, плановими або рутинними інспекціями) повинні проводитись до видачі дозволу на провадження виробництва, передбаченого у Статті 40 Директиви 2001/83/EC та Статті 44 Директиви 2001/82/EC відповідно, а після видачі дозволу - періодично за необхідності оцінки дотримання умов дозволу на провадження виробництва. Необхідність у проведенні цього виду інспекції може виникнути при реєстрації суттєвої зміни до дозволу на провадження виробництва, або якщо існує історія невідповідностей. Це включає повторні інспекції для контролю виконання необхідних коригувальних заходів, визначених за результатами попередньої інспекції.

Оцінка лабораторій контролю якості на місті, як правило, включається до інспекції GMP.

Інспекції, орієнтовані на продукт чи процес, (також називаються інспекції до видачі дозволу, інспекції до реєстрації продукту, спеціальні інспекції, або інспекції, орієнтовані на проблему) концентруються на дотриманні виробником умов реєстраційного посвідчення, а також на виробництві і документації, які стосуються продукту. Такі інспекції також призначаються, коли рекламації або відкликання продукції можуть стосуватись одного продукту або групи продукції чи технологічних процедур (наприклад, стерилізація, маркування, тощо).

Контрактні лабораторії контролю якості проходять інспекції відповідно до Статті 20(b) Директиви 2001/83/EC, Статті 24(b) Директиви 2001/82/EC або Статті 13.1 Директиви 2001/20/EC.

Звіт за результатами інспекції: звіт, який розробляється службовцем, який представляє компетентний орган, із зазначенням, чи відповідає інспектоване підприємство вимогам Директив 2003/94/EC та/або 91/412/EEC, або чи є прийнятним виробник щодо відповідної продукції. Для розробки звіту використовується формат звіту, затверджений у Європейському Співтоваристві.

**ДОДАТОК 1**

ПРОВЕДЕННЯ ІНСПЕКЦІЙ СТОСОВНО ПРОДУКТУ

***Вступ***

Метою цього додатку є визначення ступеню, за яким інспектор має залучатись у процесах:

(а) оцінки заявника реєстраційного посвідчення перед реєстрацією та

(b) оцінки відповідності реєстраційному посвідченню, виданому в Європейському Співтоваристві та у зв’язку зі Ст. 58 EC/726/2004.

***Роль інспекторів в оцінці заявника реєстраційного посвідчення перед реєстрацією***

Перевірка дозвільної документації:

Має бути в наявності систематична процедура, згідно з якою особа, відповідальна за оцінку заяви, консультується з інспекційним органом. Обсяг таких консультацій буде залежати від характеру продукту, задіяних виробничих операцій та операцій контролю, а також від якості заяви.

Консультації мають охоплювати наступне:

1 Перевірка, що запропонований виробник має відповідні дозволи на провадження виробництва для відповідного продукту (Стаття 40 Директиви 2001/83/EC та Статті 44 Директиви 2001/82/EC).

2 Перевірка, що у місці запропонованого імпорту з третьої країни є в наявності відповідний дозвіл (Стаття 40 Директиви 2001/83/EC та Статті 44 Директиви 2001/82/EC).

3 Перевірка, що лабораторія контролю якості пройшла інспекцію і була затверджена (Стаття 20(b) Директиви 2001/83/EC або Стаття 24(b) Директиви 2001/82/EC ), включаючи інспекції третіх країн.

***Роль інспекторів в оцінці відповідності реєстраційному посвідченню***

Інспектор проводить інспекцію виробника для оцінки дотримання ним вимог GMP. GMP передбачає забезпечення, щоб всі виробничі операції проводились відповідно до відповідного реєстраційного посвідчення (Ст. 5 Директиви 2003/94/EC та 91/412/EEC). Окрім того, інспектор здатен перевірити, що відомості, які стосуються виробництва та контролю продукту, які були надані у заяві для одержання реєстраційного посвідчення для відповідного продукту, з можливими поправками та/або узгодженнями під час оцінки, витримуються під час виробництва серій цього продукту для реалізації.

У певних обставинах, наприклад, коли мова йде про біопрепарати, препарати, які виготовляються за допомогою біотехнологій, та інші високотехнологічні препарати, може стати за доцільне, щоб інспектора супроводжував відповідний оцінщик. В якості альтернативи інспектора може супроводжувати спеціаліст компетентного органу, який спеціалізується у певному виді продукті, або незалежний спеціаліст, призначений компетентним органом.

Під час інспекції інспектор повинен мати на руках всі відповідні розділи заяви для одержання реєстраційного посвідчення для швидкого посилання. Значно скоротить час, якщо у інспектора буде в наявності актуалізоване резюме цих розділів.

***Проведення інспекції***

Дотримання хімічних та фармацевтичних даних, які були надані і затверджені у заяві для одержання реєстраційного посвідчення.

Метою інспекції є перевірка шляхом огляду всіх відповідних приміщень, обладнання та документації, що інформація, надана у заяві для одержання реєстраційного посвідчення, суворо дотримується. Такий огляд може охоплювати наступне:

(а) склад лікарського засобу;

(b) контейнер;

(с) виробнича формула;

(d) виробничий процес, включаючи міжопераційний контроль;

(e) джерело та природа діючих речовин;

(f) інші інгредієнти;

(g) пакувальні матеріали;

(h) контроль напівпродукту;

(i) контроль готового продукту;

(j) маркування;

(k) будь-які інші дані, які запитуються оцінщиками, у тому числі поточні дослідження стабільності. Окрім цієї перевірки необхідно враховувати наступні конкретні питання:

***Зразки***

Необхідно розглянути відбір наступних зразків:

(а) діюча речовина (якщо матеріал одержується з декількох джерел, необхідно відбирати зразки матеріалу кожного джерела)

(b) допоміжні речовини (можуть бути відібрані зразки нефармакопейних або незвичних матеріалів);

(с) готовий продукт (необхідно відбирати зразки в достатньому обсязі для проведення двох повних аналізів, а також для дотримання правових вимог країни-члена ЄС);

(d) етикетка;

(e) друкована пачка;

(f) вкладиш.

Якщо зразки готового продукту необхідно одержати безпосередньо на ринку, підприємство повинно надати відповідні зразки:

(а) діючих речовин та

(b) допоміжних речовин до компетентного органу за його запитом;

(с) будь-які інші зразки за запитом оцінщиків.

Всі зразки мають надаватись для випробування/огляду, і, якщо це вимагається результатами, необхідно вжити необхідних заходів.

Копії документів

За необхідності необхідно одержати копії специфікації на готовий продукт та методів контролю стосовно зразків, одержаних під час інспекції (за наявності).

За необхідності, за запитом компетентного органу необхідно надати йому копії документації виробництва серії, а також копії специфікації на готовий продукт та методів контролю.

***Претензії***

Огляд будь-яких претензій, які стосуються продукту.

Поправки та зміни

Після одержання реєстраційного посвідчення власник реєстраційного посвідчення може згодом подати заяву на реєстрацію поправок та змін до початкової інформації для затвердження компетентним органом.

Якщо такі поправки та зміни були затверджені компетентним органом, інспектор має перевірити, що основний документ, якого стосуються поправки або зміни, був змінений із включених таких поправок чи змін в короткі терміни після їх затвердження компетентним органом.

Огляд документації, яка стосується продукту

Цей огляд необхідно проводити відповідно до Розділу 12 основного керівництва. Необхідно провести огляд документації на декілька серій.

Згідно з п. 6.9 Тома 4 Правил, що регулюють лікарські засоби в Європейському Співтоваристві, рекомендується проводити оцінку тенденцій результатів аналізів. Якщо така оцінка проводилась, її теж необхідно включити до огляду.

**ДОДАТОК 2**

ПРОВЕДЕННЯ ІНСПЕКЦІЙ ДЛЯ ДОСЛІДЖУВАНИХ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ ДЛЯ ЗАСТОСУВАННЯ ЛЮДИНОЮ

Вступ

Метою цього документа є визначення конкретних положень щодо інспектування виробників досліджуваних лікарських засобів.

Сфера застосування

Це керівництво поширюється на інспекції виробників, імпортерів або аналітичних лабораторій, авторизованих відповідно до Статті 13.1 Директиви 2001/20/EC, компетентним органом відповідної країни-члени ЄС. Окрім того, воно поширюється на інспекції виробників, розташованих в третіх країнах, де вони проходять інспекції відповідно до Статті 15.4 Директиви 2001/20/EC. В обох випадках інспекція проводиться від Європейського Співтовариства, а результати визнаються всіма країнами-членами ЄС.

Стаття 15.1 Директиви 2001/20/EC додатково охоплює інспекції, які проводяться в інших місцях у зв’язку з проведенням будь-якого клінічного випробування, а у деяких випадках належна виробнича практика і належна клінічна практика перекриватимуть одна одну. Наприклад: випуск досліджуваних лікарських засобів, створення систем криптоаналізу аварійних кодів у сліпих клінічних випробуваннях, виготовлення досліджуваних препаратів у дослідницьких центрах, включаючи маркування, рекламації, небажані явища та відкликання з ринку. Країни-члени ЄС, зокрема ті, в яких встановлені окремі інспекційні органи для цих належних практик, повинні забезпечити, щоб були визначені зони, в яких відбувається перекриття, були зрозумілі обов’язки, а інспекції проводились інспекторами з відповідною кваліфікацією і навчанням.

Інспекція може стосуватись більше продукту чи процесу при перевірці дотримання виробником досьє на досліджуваний лікарський засіб, поданого до компетентного органу для одержання дозволу на проведення клінічного випробування відповідно до Статті 9.2 Директиви2001/20/EC, а також перевірки виробництва і документації стосовно продукту або конкретного виробничого процесу.

ЦЕЙ ДОДАТОК НЕОБХІДНО ЗАСТОСОВУВАТИ З ОСНОВНОЮ ПРОЦЕДУРОЮ. В ДОДАТКУ ПРЕДСТАВЛЕНА ЛИШЕ ДОДАТКОВА ІНФОРМАЦІЯ.

***Загальні обов’язки***

Країни-члени ЄС

Країни-члени ЄС мають встановити законодавчу та адміністративну базу, в рамках якої проводяться інспекції, які стосуються клінічних випробувань, включаючи інспекції дотримання вимог належної виробничої практики (GMP), які застосовуються до досліджуваних лікарських засобів.

Інспектори повинні одержати офіційні засоби ідентифікації, які включають посилання на повноваження для входу, доступ до даних та збір зразків і документів для проведення інспекції.

Країни-члени ЄС повинні забезпечити наявність достатніх ресурсів на всіх рівнях для ефективної перевірки відповідності вимогам GMP щодо досліджуваних лікарських засобів, а також щоб інспектори мали компетенцію і пройшли навчання для виконання своїх завдань, передбачених у детальних керівництвах щодо кваліфікації інспекторів GMP, залучених до перевірки відповідності вимогам GMP щодо досліджуваних лікарських засобів.

Інспекційні органи мають впровадити системи якості для забезпечення системності підходу інспектування та оцінки результатів. В системі якості інспекційні органи мають розробити детальні процедури відповідно до цього керівництва для охоплення національних вимог і практик із забезпеченням відповідності процедурам, затвердженим на рівні Європейського Співтовариства, таким як формати звітів для обміну інформацією.

***Загальні питання інспекцій по досліджуваним лікарським засобам***

Головною метою для інспектора є визначення, чи є ефективними різні елементи системи забезпечення якості, і чи придатні вони досягнути відповідності принципам GMP, а також чи відповідають досліджувані лікарські засоби досьє, поданим до компетентного органу для одержання дозволу на проведення клінічного випробування відповідно до Статті 9.2 Директиви 2001/20/EC.

Можуть призначатись інспекції, орієнтовані на продукт чи процес (також називаються спеціальними інспекціями або інспекціями, орієнтованими на проблему), для оцінки дотримання виробником досьє на досліджуваний лікарський засіб, а також як ведеться документація на серію. Такі інспекції також призначаються, коли рекламації, відкликання або небажані явища можуть стосуватись одного продукту або групи продукції чи технологічних процедур (наприклад, стерилізація, маркування, тощо). Такі інспекції можуть бути ініційовані оцінщиком, у якого з’явились питання під час оцінки заяви для одержання дозволу на проведення клінічного випробування або реєстраційного посвідчення. Окрім того, такі інспекції можуть призначатись на підставі питань, які виникли під час інспекції належної клінічної практики.

***Процедури інспектування***

Підготовка інспекцій: до початку інспектування інспектор(и) повинен(нні) ознайомитись з тієї організацію, яку він(вони) буде(уть) інспектувати.

Це може охоплювати:

• Огляд відповідних частин досьє на досліджуваний лікарський засіб на один чи декілька обраних продуктів, які будуть інспектуватись, включаючи файл історії

• Для ініційованих інспекцій – огляд питань, які підняв оцінщик або інспектор належної клінічної практики (в ході інспекції GCP).

***Огляд документації:***

Необхідно провести перевірку системи документації, основаної на досьє специфікацій на продукт, процедурах і записах, які охоплюють різні виробничі операції, операції контролю якості та дистрибуції, шляхом вивчення конкретних зразків під час використання та після складання повного досьє серії. Необхідно перевірити контроль змін та простежуваність змін.

Загальна інспекція, орієнтована на інспектування GMP, для оцінки відповідності умовам дозволу на провадження виробництва, як правило, включатиме огляд документації стосовно:

• Досьє специфікацій на лікарські засоби;

• Двокрокова процедура випуску серії та роль Q.P, включаючи оцінку продукції, що імпортується з третіх країн.

Інспекція, яка орієнтована на продукт, для оцінки відповідності умовам досьє на досліджуваний лікарський засіб, як правило, включатиме огляд конкретної документації на одну чи декілька серій конкретного продукту, зокрема:

• Стандартні операційні процедури (СОП);

• Досьє специфікацій на лікарський засіб.

***Рекламації та відкликання продукції***

Під час інспекції необхідно вивчити систему реєстрації та розгляду рекламацій, взаємозв’язок з персоналом клінічного випробування, а також систему відкликання серій досліджуваних лікарських засобів. Окрім того, слід охопити систему одержання інформації про відкликання щодо препарату порівняння.

Необхідно вивчити досьє рекламацій. Також необхідно обговорити звіти про дефекти та відкликання.

Заключна зустріч

За наявності серйозних невідповідностей, які можуть призвести до серйозних ризиків для учасників клінічного випробування, інспектор повинен вжити негайних заходів.

**ДОДАТОК 3**

**ЩОДО ПРОВЕДЕННЯ ІНСПЕКЦІЙ ВИРОБНИКІВ ДІЮЧИХ РЕЧОВИН**

***Вступ***

Метою цього документа є надання керівництв щодо проведення інспекції виробників діючих речовин відповідно, як описано в Статті 111 Директиви 2001/83/EC та Статті 80 Директиви 2001/82/EC, для гармонізації процедур інспекції, періодичності інспекцій та процедур контролю, забезпечуючи тим самим системний підхід в процесах оцінки та прийняття рішень компетентним органом.

***Сфера застосування***

Це керівництво поширюється на інспекції виробників діючих речовин у визначенні Статті 46 Директиви 2001/83/EC та Статті 50 Директиви 2001/82/EC.

ЦЕЙ ДОДАТОК НЕОБХІДНО ЗАСТОСОВУВАТИ З ОСНОВНОЮ ПРОЦЕДУРОЮ. В ДОДАТКУ ПРЕДСТАВЛЕНА ЛИШЕ ДОДАТКОВА ІНФОРМАЦІЯ.

***Загальні обов’язки***

Країни-члени ЄС

Країни-члени ЄС повинні встановити правову та адміністративну базу, в рамках якої проводяться інспекції стосовно належної виробничої практики (GMP) щодо діючих речовин.

Інспектори повинні одержати офіційні засоби ідентифікації, які включають посилання на повноваження для входу, доступ до даних та збір зразків і документів для проведення інспекції.

Країни-члени ЄС повинні забезпечити, щоб на всіх рівнях були в наявності достатні ресурси для ефективного проведення перевірки відповідності вимогам GMP щодо діючих речовин, а також щоб інспектори мали відповідну компетенцію та пройшли відповідне навчання для здійснення своїх обов’язків.

Інспекційні органи мають впровадити системи якості для забезпечення системності підходу інспектування та оцінки результатів. В системі якості інспекційні органи мають розробити детальні процедури відповідно до цього керівництва для охоплення національних вимог і практик із забезпеченням відповідності процедурам, затвердженим на рівні Європейського Співтовариства, таким як формати звітів для обміну інформацією.

***Загальні питання інспекцій по діючим речовинам***

Головною метою для інспектора є визначення, чи є ефективними різні елементи системи забезпечення якості, і чи придатні вони досягнути відповідності принципам GMP та фармакопейним вимогам. Окрім того, якщо запит для проведення інспекції був направлений, наприклад, Європейським Директоратом якості лікарських засобів та охорони здоров’я для перевірки, чи відповідають дані, надані для одержання сертифікату відповідності монографіям Європейської Фармакопеї, оцінку такої відповідності також необхідно включити до інспекції.

Виробник діючої речовини визначений у Статті 46 Директиви 2001/83/EC та Статті 50 Директиви 2001/82/EC і включає:

• повне або часткове виробництво або імпорт діючої речовини, яка використовується як вихідна сировина

• та різноманітні процеси розподілу, пакування та форма випуску до їх запровадження у лікарський засіб, включаючи перепакування або перемаркування, які здійснюються дистриб’ютором вихідної сировини.

Таким чином, інспекції будуть проводитись на дільницях, які виробляють діючі речовини, а також на тих дільницях, які проводять імпорт, перепакування чи перемаркування діючих речовин.

Однак, необхідно враховувати загальні принципи керівництв, наданих у Томі 4 Частини ІІ Настанови ЄС належної виробничої практики для лікарських засобів для застосування людиною та у ветеринарії «Основні вимоги щодо діючих речовин, які використовуються в якості вихідної сировини», оскільки вони застосовуються до виробництва діючих речовин лікарських засобів для застосування людиною та у ветеринарії, проте, що стосується виробництва стерильних діючих речовин, ці принципи застосовуються тільки до тієї частини виробництва, яка передує стерилізації діючих речовин. Зазначена настанова не поширюється на процеси стерилізації та асептичної обробки стерильних діючих речовин, які проводяться згідно з принципами і керівництвами з належної виробничої практики, викладеними в Директиві 2003/94/EC, та інтерпретуються у Додатку 1 до Настанови GMP.

Цільна кров та плазма виключені, оскільки в Директиві 2002/98/EC та технічних вимогах, які доповнюють зазначену директиву, визначені детальні вимоги до збору та аналізу крові, однак на діючі речовини, які виробляються із використанням крові чи плазми в якості сировини, дія настанови поширюється.

У випадку ектопаразитицидів для застосування у ветеринарії можуть використовуватись інші стандарти, окрім керівництв, які забезпечують одержання матеріалу належної якості.

Необхідно відмітити, що Розділ 19 керівництва охоплює виробництво нових діючих речовин, які використовуються у виробництві досліджуваних лікарських засобів, і хоча в такому випадку це рекомендується, проте не є обов’язковим згідно із законодавством Європейського Співтовариства.

***Процедури інспектування***

Підготовка інспекцій: до початку інспектування інспектор(и) повинен(нні) ознайомитись з тієї організацію, яку він(вони) буде(уть) інспектувати.

Це може охоплювати:

• Огляд відповідних частин майстер-файлу на діючу речовину на додачу до пунктів, викладених в основній процедурі чи реєстраційному досьє у форматі CTD на один чи декілька продуктів, які мають бути перевірені під час інспекції;

• Для ініційованих за запитом інспекцій – огляд питань, які підняв оцінщик або інспектор належної виробничої практики (в ході інспекції GMP власника реєстраційного посвідчення);

• Досьє виробничої дільниці або інша аналогічна документація.

Огляд документації:

Як правило, інспекція включає вивчення документації на одну чи декілька завершених серій певного продукту:

• Посадові інструкції та навчання персоналу;

• Стандартні операційні процедури (СОП);

• Звіти кваліфікації;

• Звіти валідації;

• Виробничі формули, протоколи та інструкції;

• СОПи щодо повторної обробки, переробки та відновлення розчинників;

• Специфікації, відбір проб та методи контролю компонентів, вихідної сировини, напівпродуктів та готової продукції;

• Огляд якості продукції;

• Випуск серії;

• Рекламації;

• Відкликання.

Для дільниць, які проводять імпорт, перепакування та маркування діючих речовин, деякі із наведених вище документів можуть бути відсутні. Дільниці, в яких проводяться ці заходи, повинні бути оцінені на предмет відповідності відповідним розділам Частини 2 Настанови GMP, у тому числі вимогам, передбаченим у Розділі 17.

***Періодичність інспекцій***

Згідно із Статтею 111 Директиви 2001/83/EC та Статтею 80 Директиви 2001/82/EC компетентні органи мають інспектувати виробників діючих речовин, коли вони вважають, що існують підстави підозрювати невідповідність принципам і настановим належної виробничої практики. Європейський директорат якості лікарських засобів та охорони здоров’я може звернутись із запитом проведення інспекції виробника вихідної сировини для перевірки, чи відповідають дані, надані для одержання сертифікату відповідності, монографіям Європейської Фармакопеї. Відповідно до цих правових підстав Керівництво щодо випадків, коли настає необхідність проведення компетентними органами інспекцій за місцем діяльності виробників діючих речовин, які використовуються як вихідна сировина, описує випадки направлення запиту ініціювання інспекції. Ці принципи не передбачають систематичного підходу до інспекцій всіх виробників діючих речовин.

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| E:\Эксперт\Наталия\13 08 2014\72087_eu_flag_bw_lg.gif | **ЄВРОПЕЙСЬКА КОМІСІЯ**  **EUROPEAN COMMISSION**  ГЕНЕРАЛЬНИЙ ДИРЕКТОРАТ ОХОРОНИ ЗДОРОВ’Я ТА ЗАХИСТУ СПОЖИВАЧІВ / HEALTH & CONSUMER PROTECTION DIRECTORATE- GENERAL  Охорона здоров’я населення та оцінка ризиків в сфері лікарських засобів/  Public Health and Risk Assessment Pharmaceuticals | E:\Эксперт\Наталия\13 08 2014\emea-2010.jpg |

Процедури, пов’язані з проведенням інспекцій GMP

***Огляд процедури координування перевірки статусу відповідності вимогам GMP виробника у третіх країнах***

|  |  |
| --- | --- |
| Зміст: | сторінка |
| Перевірка статусу відповідності вимогам GMP виробників лікарських засобів та досліджуваних лікарських засобів з третіх країн | 40 |
| Обмін інформацією щодо виробників з третіх країн | 43 |
| Організація та документування інспекції. Склад груп інспекторів | 43 |
| Зв’язок між «наглядовим органом» та галуззю | 43 |
| «Наглядові органи» | 44 |
| Періодичність повторних інспекцій | 44 |
| Розбіжності між країнами-членами ЄС щодо прийнятності звітів за результатами інспекції | 44 |
| Додаток | 44 |

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Назва** | | **Title** | | **Огляд процедури координування перевірки статусу відповідності вимогам GMP виробника у третіх країнах** | | **Outline of a Procedure for Co-ordinating the Verification of the GMP Status of Manufacturers in Third Countries** | | |
| Дата затвердження | | Date of adoption | | Грудень 2004 р. | | December 2004 | | |
| Дата набрання чинності | | Date of entry into force | | 1 липня 2005 р. | | 1 July 2005 | | |
| Вводиться взамін | | Supersedes | | Версії, опублікованої у 1997 р. | | Version published 1997 | | |
| Причини перегляду | Reason for revision | | | Зміцнення обов’язків інспектування та включення положень щодо досліджуваних лікарських засобів. Представлено положення про «дистанційну оцінку» у виключних обставинах | | Reinforcing responsibilities for inspection and includes reference to investigational medicinal products. Provision is made for “Distant Assessment” in exceptional circumstances | | |
| Примітки/  Notes | | | Відс. / N/A | | | | |
| 7 Westferry Circus **●** Canary Wharf **●** London E14 4HB **●** United Kingdom  **Телефон/Telephone** +44 (0)20 7418 8400  **Факс/Facsimile** +44 (0)20 7418 8595  **E-mail** [info@ema.europa.eu](mailto:info@ema.europa.eu) **Website** [www.ema.europa.eu](http://www.ema.europa.eu/) | | | | | | Агенція Європейського Союзу/  An agency of the European Union | |  |

***Огляд процедури координування перевірки статусу відповідності вимогам GMP виробника у третіх країнах***

1. Перевірка статусу відповідності вимогам GMP виробників лікарських засобів та досліджуваних лікарських засобів з третіх країн.

1.1 Наглядова країна-член ЄС власника дозволу на виробництво, який несе відповідальність за імпорт продукції, повинна перевіряти статус відповідності вимогам GMP будь-якого виробника з третьої країни, зазначеного у заяві, відповідно до своїх власних політик та процедур. Така перевірка може базуватись на наступному:

1.1.1 Звіт за результатами інспекції щодо відповідного продукту чи категорії продукції, проведену наглядовою країною-членом ЄС, або

1.1.2 Інформація, надана іншим компетентним органом Європейської економічної зони, відповідно до процедури обміну інформацією, включеної до Збірки процедур Європейського Співтовариства,

Або

1.1.3 Звіт за результатами інспекції щодо відповідного продукту чи категорії продукції, проведену іншим компетентним органом Європейської економічної зони,

Або

1.1.4 Звіт за результатами інспекції або довідка про відповідність вимогам GMP, одержана відповідно до діючої угоди про взаємне визначення між Європейським Співтовариством та компетентними органами третьої країни, в якій розташований виробник.

1.2 Якщо наглядова країна-член ЄС не має змоги перевірити статус GMP виробника третьої країни на основі зазначених вище відомостей, вона може звернутись до іншого компетентного органу Європейської Економічної Зони для проведення інспекції та надання підтвердження статусу відповідності вимогам GMP виробника. Стосовно продукції, що постачається централізовано, організацію такої інспекції необхідно проводити з одержанням письмового дозволу будь-яких інших залучених країн-членів ЄС.

1.3 Засоби перевірки, як правило, базуються на інформації, одержаної в ході інспекцій, як зазначалось вище, однак первинними засобами перевірки або у виключних обставинах може використовуватись інша інформація. Наприклад:

1.3.1 Відповідно до умов існуючих угод про взаємне визнання інформація приймається від партнерів за угодами лише у зв’язку з інспекціями, які проводились на їхній території, однак інша інформація, одержана від партнерів за угодами про взаємне визначення, органів-членів PIC/S та/або інших органів, може надати додаткове підтвердження в ході перевірки статусу відповідності вимогам GMP виробництва. Наглядовий орган повинен провести оцінку ризиків по кожному випадку для визначення відповідного ступеню підтвердження, що виробник з третьої країни здійснює діяльність на аналогічному рівні належної виробничої практики

1.3.2 Якщо інспекція була проведена країною-членом ЄС або партнером за угодою про взаємне визнання, проте вона не охоплювала відповідну лікарську форму. Висновки про відповідність вимогам, що випливають зі звітів за результатами інспекції стосовно іншої лікарської форми, можуть за наявності обґрунтування поширюватись на інші лікарські форми із запитом, за необхідності, про надання звіту, якщо він належить іншому органу країни-члена ЄС. Окрім того, наведені далі елементи необхідно розглядати разом з елементами підходу дистанційної оцінки, описаного в розділі (с), якщо це вважається за необхідне. Звіти щодо нестерильних лікарських форм самі по собі не надають достатнього підтвердження, щоб їх можна було поширювати на будь-які висновки про відповідність вимогам GMP для стерильних препаратів:

- Звіти за результатами інспекції імпортера. За певних обставин може знадобитись спеціальна інспекція імпортера для оцінки заходів, які проводить імпортер для перевірки відповідності вимогам GMP місця експорту відповідної лікарської форми, наприклад, звіти про аудит від уповноваженої особи;

- Досьє виробничої дільниці. За певних обставин може з’явитись необхідність направити письмові питання, які виникли в ході огляду ДВД, та провести аналіз відповідей;

- Історія інспекцій виробничої дільниці, які проводились іншими органами. Необхідно встановити наявність листів з офіційним попередженням або інших регуляторних заходів органів з третіх країн;

- Історія повідомлених дефектів серій всієї продукції, що вироблялась на виробничій дільниці.

З урахуванням проаналізованої інформації може бути зроблений висновок про відсутність необхідності у проведенні інспекції до видачі дозволу, проте протягом 3 років необхідно провести перевірку відповідно до п. 1.1.

1.3.3 Аналогічний підхід можна застосувати, якщо неможливо провести інспекції у зв’язку із неприйнятними ризиками для інспекторів Європейської Економічної Зони. Процедура «дистанційної оцінки» обмежується щодо інспекцій в третіх країнах, які становлять підвищену фізичну небезпеку для інспектора (з політичних причин, з причин загрози для здоров’я чи з інших причин), або якщо очікується тимчасовий підвищений рівень нестабільності. Цю процедуру не слід застосовувати, якщо звітуючий орган має підстави вважати, що нестабільність може прямо вплинути на якість продукції, що розглядається.

Дистанційну оцінку можна проводити на основі документованого опитування виробника, яке має бути достатньо глибинним для оцінки відповідності вимогам GMP відповідної виробничої дільниці.

Таке документоване опитування (яке проводиться у країні інспектуючого органу) необхідно проводити з призначеним персоналом, який володіє належним високим рівнем знань процесів і приміщень.

У таблиці у додатку представлені два рівні оцінки: повна оцінка для дільниці, яка пройшла інспекцію органу Європейської Економічної Зони більше 5 років тому, та скорочена оцінка для дільниці, яка пройшла інспекцію того ж органу Європейської Економічної Зони 3-5 років тому. Якщо інспекцію було проведено іншим органом, необхідно застосовувати підхід повної оцінки.

Дистанційну оцінку не слід проводити в тому випадку, якщо виробнича дільниця раніше не проходила інспекцію інспекційним органом Європейської Економічної зони, або для процесів виробництва стерильних препаратів чи нетипово складних процесів нестерильних препаратів. Окрім того, дистанційна оцінка може замінити інспекцію лише один раз.

1.4 Досліджувані лікарські засоби

Щодо досліджуваних лікарських засобів проведення інспекцій слід організовувати скоріш для ситуацій підвищеного ризику, а не в якості періодичного заходу. Оцінка ризику має враховувати елементи, описані в п. 1, разом з наступним:

- лікарська форма;

- тип продукції (наприклад, плацебо, препарат порівняння на ринку, нова технологія);

- кількість залучених учасників клінічних випробувань та їх розподіл;

- тривалість лікування;

- кількість поставок для клінічних випробувань з однієї дільниці;

- чи має виробник еквівалент чинного дозволу на виробництво, виданий місцевим регуляторним органом, та чи підлягає він проходженню інспекцій;

- чи підлягають аналізи, проведені у третій країні, відповідній процедурі видачі дозволу.

2. ***Обмін інформацією щодо виробників з третіх країн.***

2.1 В ході обміну інформацією по виробничим дільницям з третіх країн звітуючий орган має вказати, чи були зроблені одержані висновки з інспекції, проведеної інспекційним органом Європейської Економічної Зони або партнером за угодою взаємного визнання відповідно до умов угоди, або використовувались альтернативні засоби, такі як засоби, описані в розділі 1.3.

2.2 За «обґрунтованим запитом» від компетентних органів іншої країни-члена ЄС або від Європейського агентства лікарських засобів наглядова країна-член ЄС має надати звіт про останню перевірку статусу відповідності вимогам GMP виробника з третьої країни щодо конкретного продукту чи категорії продукції.

2.3 Якщо країна-член ЄС, до якого направлено запит на надання інформації, не може виконати запит, органи, які направили запит, можуть провести інспекцію GMP виробника з третьої країни, і в такому випадку вони мають надати іншим органам зі спільними наглядовими функціями копію свого звіту за результатами інспекції або довідку про відповідність вимогам GMP.

3. ***Організація та документування інспекції. Склад груп інспекторів.***

3.1 Європейське агентство лікарських засобів має планувати інспекції в третіх країнах щодо продукції централізованого постачання і має регулярно видавати цей план.

3.2 Через базу даних сертифікатів GMP, яка має бути організована відповідно до Статті 111.6 Директиви 2004/27 (Стаття 80.6 Директиви 2004/28), Європейське агентство лікарських засобів має вести записи всіх інспекцій, які проводяться компетентними органами ЄС/ЄЕЗ, які будуть надаватись всім країнам-членам ЄС.

3.3 Компетентні органи, які здійснюють планування інспекцій виробників в третіх країнах, можуть запросити до участі інші країни-члени ЄС, які розділяють «наглядові» функції щодо продукту(продукції). При цьому необхідно враховувати заплановане подання заяви для одержання реєстраційного посвідчення, проблеми, які виникали з продукцією від виробника, навантаження інспекторів, досвід роботи у необхідному виді інспектування, знання мови для проведення інспекції та загальні витрати на відрядження, тощо.

4. ***Зв’язок між «наглядовим органом» та галуззю***

Країни-члени ЄС мають сприяти, щоб потенційні заявники попередньо контактували з інспекційним органом наглядового органу при плануванні подання документації для одержання реєстраційного посвідчення або зміни, які включають виробничу дільницю на території третіх країн, з метою обговорення, чи відомо заявнику про статус відповідності вимогам GMP дільниці, історію інспекцій та готовності дільниці для проходження інспекції. В ідеалі такий контакт має відбутись щонайменше за 3 місяці до подання документації, і особливо важливу роль це має для досліджуваних лікарських засобів, враховуючи короткі терміни для видачі дозволу на проведення клінічних випробувань.

5. ***«Наглядові органи»***

5.1 «Наглядові органи» щодо лікарських засобів та їх обов’язки визначені у Ст. 18 і 19 Регламенту Ради Європи (EC) № 726/2004, що стосується лікарських засобів для застосування людиною, та у Ст. 43 і 44 того ж Регламенту, що стосується лікарських засобів для застосування у ветеринарії. Це компетентні органи, які видали дозвіл на провадження виробництва для виробничої дільниці, якщо вона розташована на території ЄС, або для імпортера, якщо продукт виробляється у третій країні.

6. ***Періодичність повторних інспекцій***

6.1 Загалом органи з функціями нагляду щодо виробничої дільниці у третій країні повинен забезпечити, щоб ця дільниця проходить повторну інспекцію органу Європейської Економічної Зони або органу країни-партнера за угодою про взаємне визнання відповідно до умов угод, з періодичністю раз на два-три роки.

6.2 Якщо в наявності є звіти за результатами інспекції та обмін інформацією відбувається на основі інспекцій, проведених більше трьох років тому, і в наявності є підтвердження прийнятних стандартів GMP, необхідність у затриманні реєстрації лікарського засобу чи реєстрації зміни до одержання результатів нової інспекції може не виникнути, за винятком випадків, коли інші джерела дають підстави передбачати, що цей статус змінився. Незважаючи на це, необхідно вжити заходів для одержання оновленого звіту.

6.3 Звіти за результатами інспекції, а також обмін інформацією на основі інспекцій або дистанційної оцінки, проведеної більше п’яти років тому, незважаючи на те, звідки походить інформація, як правило, не може враховуватись.

***7. Розбіжності між країнами-членами ЄС щодо прийнятності звітів за результатами інспекції***

7.1 Якщо наглядова країна-член ЄС та компетентний орган іншої країни-члена ЄС не можуть досягнути згоди щодо прийнятності звіту за результатами інспекції виробника у третій країні, вони повинні використовувати заходи, описані у Статті 19 Регламенту (EC) 726/2004, або за необхідності арбітражну процедуру, описану в Статті 29 Директиви 2001/83/EC, щодо лікарських засобів для застосування людиною або заходи, описані у Статті 44 Регламенту (EC) 726/2004, або за необхідності арбітражну процедуру, описану в Статті 33 Директиви 2001/82/EC, щодо лікарських засобів для застосування у ветеринарії.

**8. Додаток**

СХЕМА ДИСТАНЦІЙНОЇ ОЦІНКИ ВИРОБНИЧИХ ДІЛЬНИЦЬ

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Вимоги / наукове обґрунтування** | **Остання інспекція органу ЄЕЗ була проведена більше 5 років тому** | **Остання інспекція органу ЄЕЗ була проведена у період 3-5 років тому** |
| **Представлення системи GMP та забезпечення дотримання регуляторних вимог для країни** | Повне представлення регуляторної системи та повна копія місцевої настанови з належної виробничої практики (GMP) | Коротке представлення змін, які набрали чинності з моменту останньої інспекції |
| **Копія дозволу на провадження виробництва, наданого місцевими органу, разом із засвідченим перекладом** | Повний комплект копій всіх оригінальних / змінених дозволів на провадження виробництва | Копія будь-якого нового / зміненого дозволу на провадження виробництва, виданого з моменту останньої інспекції |
| **Документація досьє виробничої дільниці (ДВД) аналогічно вимогам настанови PIC/S** | Оформлений ДВД / ДВД, актуалізований протягом останніх 6 місяців від дати оцінки  А також прогнозовані зміни | ДВД, актуалізований протягом одного року від дати оцінки  А також прогнозовані зміни |
| **Плани, які додаються до схем трубопроводів і КВП, доданих до ДВД** | Кольорові роздруківки схем відопідготовки, повітряпідготовки у форматі A3 або A2 | Можуть бути прийняті кольорові оновлені роздруківки у форматі А3 або А2 |
| **Перелік всієї продукції (лікарських засобів або іншої продукції), що виробляється на дільниці** | Перелік повинен містити патентовані назви та міжнародні непатентовані назви | Перелік може містити патентовані назви та міжнародні непатентовані назви |
| **Копія останнього звіту за результатами інспекції із засвідченою копію перекладу, якщо відповідні сертифікати GMP були видані за результатами таких інспекцій** | Звіт місцевого органу, виданий у період останніх двох років, а також копія звітів PIC/S або ВООЗ, або FDA, за наявності | Останній звіт місцевого органу та останній звіт повної інспекції органу ЄС. А також звіти PIC/S або ВООЗ, або FDA, якщо вони були видані у період останніх 5 років |
| **Фотографічне представлення виробничої дільниці та засобів (ззовні/в приміщенні)** | Зовнішні загальні аерознімки Детальні знімки приміщень під час операцій, які в них проводяться (відбір проб, зважування…) | Фотографічне представлення будь-яких нових приміщень або обладнання, яке не використовувалось під час інспекції |
| **Мастер-план кваліфікації (приміщення та обладнання)** | Перелік приміщень, обладнання та середовищ, які використовуються у виробництві, із зазначенням їхнього статусу кваліфікації | Перелік всіх робіт з перекваліфікації, які проводились з моменту останньої інспекції |
| **Валідаційний мастер-план (технологічні процеси, процедури очищення, контроль якості)** | Перелік процесів, які проводяться для виробництва / контролю продукту, із зазначенням їхнього валідаційного статусу | Перелік всіх робіт з ревалідації, які проводились з моменту останньої інспекції |
| **Звіт повного аудиту щодо корпоративного / стороннього аудиту стосовно певної продукції** | Звіт повинен містити блок-схему щодо продукту і повинен бути складений не більше одного року тому | Звіт може бути виданий протягом періоду за останні 5 років і може супроводжуватись звітом про останній внутрішній повторний аудит |
| **Досьє серій відповідної продукції** | Останнє заповнене досьє серії разом із технологічним регламентом, у тому числі аналітична частина | Останнє заповнене досьє серії, у тому числі аналітична частина |
| **Управління рекламаціями** | Актуалізований перелік рекламацій на всю продукцію, що виробляється на дільниці | Актуалізований перелік рекламацій на відповідну продукцію |
| **Вимоги / наукове обґрунтування** | **Остання інспекція органу ЄЕЗ була проведена більше 5 років тому** | **Остання інспекція органу ЄЕЗ була проведена у період 3-5 років тому** |
| **Інші \*** | Кількість відбракованих серій для всієї продукції  Кількість відбракованих серій певної продукції | Кількість відбракованих серій для всієї продукції  Кількість відбракованих серій певної продукції |
| **Інші** (стосовно відповідного продукту / лікарської форми) | Процедури щодо результатів, які вийшли за межі специфікації  Поточні дослідження стабільності  Всі результати, які вийшли за межі специфікації, і дослідження цих результатів \*  Всі звіти про відхилення від технологічного процесу (у тому числі документи на серії, які були відновлені та пройшли повторну переробку)  Всі звіти про відхилення якості\* | Процедури щодо результатів, які вийшли за межі специфікації  Поточні дослідження стабільності  Всі результати, які вийшли за межі специфікації, і дослідження цих результатів \*  Всі звіти про відхилення від технологічного процесу (у тому числі документи на серії, які були відновлені та пройшли повторну переробку)  Всі звіти про відхилення якості\* |
| **Інші** | Сертифікація Q.P, що дільниця пройшла повний аудит відповідно вимог GMP ЄС за останні 2 роки і що всі недоліки були усунені | Сертифікація Q.P, що дільниця пройшла повний аудит відповідно вимог GMP ЄС за останні 2 роки і що всі недоліки були усунені |
| **Інші** | Всі результати контролю якості для серій, які було імпортовано та пройшли контроль на території країни-члена ЄС | Всі результати контролю якості для серій, які було імпортовано та пройшли контроль на території країни-члена ЄС |
| **Відповідно до проекту ЄС** | Огляд якості продукту | Огляд якості продукту |
| **Контракт на виробництво між виробничою дільницею та європейським заявником** | Оригінальний контракт та його перегляд, за наявності | Оригінальний контракт та його перегляд, за наявності |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| E:\Эксперт\Наталия\13 08 2014\72087_eu_flag_bw_lg.gif | **ЄВРОПЕЙСЬКА КОМІСІЯ**  **EUROPEAN COMMISSION**  ГЕНЕРАЛЬНИЙ ДИРЕКТОРАТ ОХОРОНИ ЗДОРОВ’Я ТА ЗАХИСТУ СПОЖИВАЧІВ / HEALTH & CONSUMER PROTECTION DIRECTORATE- GENERAL  Охорона здоров’я населення та оцінка ризиків в сфері лікарських засобів/  Public Health and Risk Assessment Pharmaceuticals | E:\Эксперт\Наталия\13 08 2014\emea-2010.jpg |

**Керівництво з підготовки та кваліфікації інспекторів GMP**

1. **Вступ**

Враховуючи важливість координації послуг інспектування, це керівництво встановлює вимоги щодо досвіду, навчання та кваліфікації інспекторів GMP. До основних властивостей, якими мають володіти інспектори, відносяться об’єктивність, компетентність, спеціалізація у технічних питаннях та навички інспектування. Інспектори повинні пройти дуже гарне навчання за відповідними напрямками стосовно управління забезпеченням якості, виробничих процесів, контролю та дистрибуції лікарських засобів (у тому числі досліджуваних лікарських засобів у світлі вимог Директиви 2001/20/EC) та у способі проведення інспекції (методологія інспектування). Це керівництво надає інформацію по мінімальним вимогам. Країни-члени ЄС можуть прийняти рішення про запровадження додаткових національних вимог.

1. **Сфера застосування**

Це керівництво поширюється на проведення навчання та кваліфікацію інспектора, який має проводити інспектування для перевірки відповідності вимогам GMP для компетентного органу відповідної країни-члена ЄС. Інспекції проводяться від імені Європейського Співтовариства, а результати визнаються всіма іншими країнами-членами ЄС.

1. **Передумови**
   1. Загальні аспекти

Країни-члени ЄС мають призначати інспекторів для інспектування виробництв відповідно до Директиви 2001/83/EC, Директиви 2001/82/EC та Директиви 2001/20/EC. На всіх рівнях має бути в наявності достатньо ресурсів для результативного та ефективного дотримання вимог ЄС щодо перевірки відповідності лікарських засобів вимогам GMP.

Інспектори мають бути службовцями компетентних органів країн-членів ЄС або призначатись ними відповідно до національних регуляторних актів, і вони мають дотримуватись положень, встановлених до національних компетентних органів.

Всі інспектори повинні мати достатню кваліфікацію для виконання покладених на них обов’язків та пройти відповідне навчання. За необхідності можуть призначатись групи інспекторів, до складу яких будуть входити інспектори з відповідною кваліфікацією і досвідом для спільного дотримання вимог, необхідних для проведення інспекції.

Інспектори повинні бути ознайомлені із вимогами конфіденційності та дотримуватись їх при одержанні доступу до конфіденційної інформації в ході проведення інспекції GMP відповідно до національного законодавства, вимог ЄС та міжнародних угод.

Необхідно забезпечити достатньо ресурсів для забезпечення наявності компетентних інспекторів для роботи за договорами між Європейським агентством лікарських засобів та компетентними органами у випадку, коли Комітет з контролю за лікарських засобами для застосування людиною або Комітет з контролю за лікарських засобами для застосування у ветеринарії звернеться щодо проведення інспекції.

Необхідно періодично проводити оцінку потреб інспекторів у навчанні в рамках вимог чинної системи якості компетентного органу / інспекційного органу, і компетентний орган має вживати заходів для підтримання належного рівня та підвищення навичок інспектування.

Компетентний орган має документувати та підтримувати в актуальному стані інформацію про відповідний досвід, навчання та кваліфікації окремого інспектора. Ці документи повинні бути актуальними.

3.1 Особисті якості

Міжособистісні навички інспектора відіграють важливу роль у сприянні досягнення цілей інспекцій. Під час проведення інспекції інспектор повинен допомогти у створенні атмосфери відкритості. Інспекторам в ході інспектування необхідно залишатись об’єктивними, і в цьому контексті вони повинні відповідати на запитання або надавати уточнення, уникаючи при цьому набуття ролі консультанта.

Під час проведення інспекції інспектор повинен допомогти у створенні атмосфери відкритості. Інспекторам в ході інспектування необхідно залишатись об’єктивними, і в цьому контексті вони повинні відповідати на запитання або надавати уточнення, уникаючи при цьому набуття ролі консультанта.

Інспектор повинен володіти високим рівнем професійної компетенції, зрілості, відкритості, здатності розуміти складнощі, здоровим судженням, впевненістю, аналітичними навичками і наполегливістю і повинен бути здатним реалістично сприймати ситуації.

Інспектор повинен демонструвати компетентність у чіткому та вільному представленні концепцій та ідей в усному та письмовому мовленні офіційно визнаною мовою.

1. **Кваліфікація і навчання**
   1. Кваліфікація

Бажано, щоб інспектори мали такий же рівень кваліфікації, що і «Уповноважена особа» у визначенні Ст. 48 Директиви 2001/83/EC, Ст. 52 Директиви 2001/82/EC і отже мають кваліфікуватись як уповноважена особа. Інспектор повинен знати національне законодавство, а також системи подання документації для реєстрації лікарських засобів та контролю лікарських засобів як на національному рівні, так і на рівні Європейського Співтовариства.

* 1. Навчання

Інспектори повинні пройти навчанні в обсязі, необхідному для забезпечення набуття ними навичок, необхідних для планування, проведення та розробки звітів інспекцій. Для кожного інспектора необхідно документувати проходження навчання і досвід, і також оцінювати їх в рамках вимог чинної системи якості компетентного органу / інспекційного органу.

* + 1. Базове навчання

Окрім того, для успішного одержання призначення в якості інспектора GMP кандидати повинні продемонструвати знання у відповідних питаннях фармацевтичної галузі, у тому числі:

* Законодавство Європейського Співтовариства і національне законодавство у фармацевтичній галузі;
* Належна виробнича практика / Належна практика дистрибуції;
* Принципи систем забезпечення якості та систем менеджменту якості (ISO 9000:2000);
* Технічні аспекти виробництва фармацевтичної продукції та АФІ (напр., фармацевтична технологія, інженерія процесів та вентиляції, валідація, комп’ютеризовані системі, аналітичні прилади, мікробіологія);
* Організація і системи якості компетентного органу / інспекційного органу та професійне навчання відповідно до відповідних національних СОП та СОП Європейського Співтовариства, а також процедур стосовно інспекцій;
* Системи видачі реєстраційних посвідчень та ліцензій на провадження виробництва та взаємозв’язок між ними;
* Взаємозв’язок між ліцензуванням, інспекцією, відбором проб та аналізом;
* Знання угод про взаємне визнання та інших відповідних угод у Європейському Співтоваристві;
* Структура і принципи роботи комерційних організацій;
* Методика інспектування, набута під час навчання на відповідних курсах та/або супроводження, та/або під керівництвом кваліфікованих інспекторів GMP під час інспекції;
* Процедури адміністрування, необхідні для управління процесами інспектування, такими як планування, організація, повідомлення чи надання зворотного зв’язку підприємству, що проходить інспекцію;
* Оцінка результатів і звітування;
* Фармацевтична розробка, управління ризиком для якості та фармацевтична система якості (у тому числі настанови ICH Q8, Q9, Q10, впроваджені у відповідні настанови ЄС);
* Міжнародні організації, їх діяльність і документація (Європейський директорат з якості лікарських засобів, ICH, PIC/S, ВООЗ).

Визнається, що окрім методів, описаних у Керівництві, існують інші прийнятні методи, здатні забезпечити досягнення принципів забезпечення якості належної виробничої практики. Інспектор повинен бути відкритим та здатним оцінити, чи відповідають альтернативні методи і процедури цим принципам, враховуючи принципи управління ризиком для якості.

* + 1. Подальше навчання

Після працевлаштування та окрім базового навчанням нові інспектори повинні пройти навчання у старших інспекторів. Необхідно пояснити теорію інспекції та показати практику інспектування на місці, щоб можна було представити конкретні приклади значення та цілей інспекцій та обговорити їх. Нові інспектори повинні брати участь виключно в якості спостерігачів у інспекціях на місці, які проводяться у період проходження ними початкового навчання.

Окрім цього та за необхідності національні інспекційні органи повинні організувати навчальні курси з методики інспектування та комунікацій, звітування, мов, юридичних питань і координації інспекцій.

Для провадження діяльності в якості старшого інспектора під час інспекцій, які проводяться за запитом Комітету з контролю за лікарських засобами для застосування людиною або Комітету з контролю за лікарських засобами для застосування у ветеринарії з координуванням Європейським агентством лікарських засобів, а також для участі у поточних процедурах співробітництва та гармонізації на території ЄС інспектор повинен володіти письмом і усним мовленням англійською мовою.

Для участі у таких заходах, як Програма спільного аудиту, Програма спільної переоцінки, Європейський аналіз, необхідно організувати належне навчання на рівні ЄС та на міжнародному рівні.

4.2.3. Безперервне навчання

Враховуючи швидке впровадження нових виробничих технологій, ще більш часте використання автоматичних та комп’ютерних систем як на виробництві, так у контролі якості лікарських засобів, інспектори повинні проходити безперервне навчання.

Цієї мети можна досягнути шляхом участі на курсах, семінарах, наукових нарадах і конференціях, які організовуються національними інспекційними органами або національними чи міжнародними науковими організаціями.

За необхідності, корисним навчальним методом можуть стати спільні інспекції або навчальні візити з іншими інспекторами на території тієї ж країни-члена ЄС або на території іншої країни-члена ЄС.

До прийняття відповідальності для проведення інспекцій GMP новий інспектор повинен набути досвіду, приймаючи учать в якості члена групи під час інспекцій за керівництвом старших інспекторів. Бажано, щоб інспектор розпочав діяльність з проведення національних інспекцій GMP в якості члена групи, а далі поступово переходив до більш складних інспекцій GMP, щоб набути навички керівника групи та/або звітуючого інспектора у міжнародних інспекціях. Це необхідно фіксувати відповідно до вимог чинної системи якості компетентного органу / інспекційного органу.

В середньому необхідно організовувати 10-денний період навчання (наприклад, курси, симпозіуми, конференції тощо) в рік.

* 1. Управлінські здібності

Інспектори за допомогою відповідних засобів повинні продемонструвати свої знання і здібності застосування необхідних управлінських навичок, необхідних для проведення інспекції, у тому числі планування, повідомлення, проведення інспекції та розробка звітів про інспекції.

* 1. Розробка звіту

Необхідно підтвердити і задокументувати здатність інспектора розробляти звіти про інспекції відповідно до національних вимог та вимог Європейського Співтовариства.

1. **Підтримання рівня компетенції**

Інспектори повинні проходити періодичну оцінку ефективності їхньої діяльності та кваліфікацій відповідно до вимог чинної системи якості компетентного органу / інспекційного органу. Необхідно підтримувати та підвищувати їхню компетенцію через набуття практичного досвіду та шляхом участі у курсах, семінарах, наукових нарадах, конференціях та огляду відповідних публікацій. Це необхідно документувати з оцінкою ефективності для забезпечення:

* Володіння актуальними знаннями GMP, стандартів і вимог систем якості;
* Володіння актуальними знаннями процедур і методів інспектування;
* Володіння актуальними знаннями заходів забезпечення якості відповідно до вимог чинної системи якості компетентного органу / інспекційного органу.

1. **Гармонізація на території ЄС**

Для сприяння міжнародній гармонізації у тлумаченні принципів GMP та забезпеченні відповідності вимогам адміністрація інспекційного органу має стимулювати проведення навчальних заходів, у тому числі навчання на робочому місці, на національному та міжнародному рівнях.

У цьому контексті корисними будуть консультації з персоналом інших інспекційних органів GMP, а також проведення спільних інспекцій та візитів з метою проведення навчання, тому необхідно сприяти проведенню цих заходів.

Окрім того, адміністрація має сприяти обміну інформацією та практичним досвідом, набутим інспекторами у сфері GMP, з інспекційним органами з інших галузей, особливо у сферах, які тісно пов’язані з лабораторіями, записом і аналізом комп’ютерних даних, вимогами щодо лікарських засобів для застосування у дослідженнях, тощо.

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| E:\Эксперт\Наталия\13 08 2014\72087_eu_flag_bw_lg.gif | **ЄВРОПЕЙСЬКА КОМІСІЯ**  **EUROPEAN COMMISSION** | E:\Эксперт\Наталия\13 08 2014\emea-2010.jpg |

ГЕНЕРАЛЬНИЙ ДИРЕКТОРАТ ОХОРОНИ ЗДОРОВ’Я ТА ЗАХИСТУ СПОЖИВАЧІВ / HEALTH & CONSUMER PROTECTION DIRECTORATE- GENERAL

Охорона здоров’я населення та оцінка ризиків в сфері лікарських засобів/

Public Health and Risk Assessment Pharmaceuticals

**Процедури, пов’язані з проведенням інспекцій GMP**

***Керівництво щодо випадків виникнення необхідності проведення компетентними органами інспекцій за місцем діяльності виробників, імпортерів та дистриб’юторів діючих речовин і виробників чи імпортерів допоміжних речовин, які використовуються як вихідна сировина (стор. 62-68 формату 2014)***

|  |  |
| --- | --- |
| Зміст: |  |
| • Вступ | 51 |
| • Мета | 52 |
| • Сфера застосування | 52 |
| • Принцип | 52 |
| • Приклади необхідності проведення інспекцій |  |
| • Нормативні посилання |  |

1. Вступ

Правові основи регулювання лікарських засобів для застосування людиною та у ветеринарії визначаються Директивами Європейського Співтовариства 2001/83/EC та 2001/82/EC відповідно.

На підставі декількох документів до зазначених директив були внесені поправки, згідно з якими компетентні органи мають право за певних обставин проводити перевірки приміщень, що використовуються для виробництва, імпорту і дистрибуції діючих речовин. Протягом останніх років текст Директиви 2001/82/EC майже не змінився, проте суттєвий вплив на текст Директиви 2001/83/EC мало прийняття Директиви 2011/62/EU щодо фальсифікації лікарських засобів для застосування людиною, а саме було введено багато додаткових вимог стосовно діючих і допоміжних речовин для запобігання потраплянню фальсифікату лікарських засобів у законну мережу поставок, в результаті чого виникла необхідність у перегляді Директиви.

Стосовно лікарських засобів для застосування людиною Статтею 111(1b) Директиви 2001/83/EC передбачається, що компетентні органі країн-членів повинні мати в наявності систему нагляду, у тому числі шляхом проведення із відповідною періодичністю, визначеною з урахуванням ризиків, перевірок приміщень виробників, імпортерів чи дистриб’юторів діючих речовин, розташованих на їх території, та контролю виконання заходів, визначених за результатами таких перевірок. Для розробки і виконання власних програм інспекцій необхідно застосовувати процедура цієї Збірки «Модель ризикоорієнтованого планування інспекцій фармацевтичних виробників».

2. Мета

Метою цього керівництва є забезпечення єдиного підходу стосовно процесу прийняття рішень щодо того, коли необхідно провести перевірку (додаткову перевірку) підприємства, що здійснює виробництво, імпорт або дистрибуцію діючих речовин та виробництво чи імпорт допоміжних речовин. Перепакування або перемаркування діючих та допоміжних речовин вважаються виробничими операціями.

3. Сфера застосування

До сфери застосування цього керівництва відносяться перевірки, які проводяться компетентними органами країн-членів по відношенню до виробників та імпортерів діючих речовин стосовно призначення їх використання (виробництво лікарських засобів для застосування людиною та у ветеринарії) та походження. Це керівництво поширюється на діючі речовини, які виробляються як на території Європейської Економічної Зони (ЄЕЗ), так і поза її межами. Стосовно лікарських засобів для застосування людиною до сфери застосування цього керівництва також відноситься діяльність, яку здійснюють дистриб’ютори діючих речовин, а також діяльність виробників та імпортерів допоміжних речовин.

Звертаємо увагу, що у разі посилання у тексті до дистрибуції та імпорту діючих речовин або виробництва, дистрибуції та імпорту допоміжних речовин, це відноситься до лікарських засобів для застосування людиною. Окрім того, фраза «регулярний контроль компетентного органу країни-члена за виробниками, імпортерами та дистриб’юторами діючих речовин на території країни» аналогічно відноситься тільки до засобів для застосування людиною.

У разі наявності Угоди про взаємне визнання або Угоди про оцінку відповідності та приймання промислової продукції, що охоплює вимоги GMP для діючих речовин, та якщо це передбачено умовами угоди, перевірки, проведені органом партнера Угоди про взаємне визнання, замінюють інспекції компетентних органів ЄЕЗ.

4. Принцип

Компетентний орган повинен мати можливість переконатись, що виробництво і дистрибуція лікарських засобів проводиться відповідно до принципів належної виробничої практики, і що власники ліцензії на виробництво використовують в якості вихідної сировини діючі речовини, які були вироблені та поставлені відповідно до вимог належної виробничої практики для діючих речовин в якості вихідної сировини. За результатами формалізованої оцінки ризиків власник ліцензії на виробництво лікарських засобів для застосування людиною має додатково одержати підтвердження придатності допоміжних речовин для застосування шляхом визначення відповідної належної виробничої практики.

Стосовно лікарських засобів для застосування людиною окрім регулярного контролю за виробниками, імпортерами та дистриб’юторами діючих речовин на території своєї країни компетентний орган має право проводити перевірки виробників чи дистриб’юторів діючих речовин на території третіх країн, а також виробників чи імпортерів допоміжних речовин як на території своєї країни-члена, так і на території третіх країн, якщо компетентний орган має підстави підозрювати наявність невідподностей.

Стосовно лікарських засобів для застосування у ветеринарії компетентний орган має право проводити перевірки виробників діючих речовин в третіх країнах, а також на території своєї країни-члена, якщо в нього є підстави підозрювати наявність невідповідностей.

Статтею 46(f) Директиви 2001/83/EC та статтею 50(f) Директиви 2001/82/EC вимагається, щоб власник ліцензії на виробництво в якості вихідної сировини використовував лише ті діючі речовини, які були вироблені відповідно до вимог детальних настанов з належної виробничої практики для вихідної сировини. Власник ліцензії на виробництво лікарських засобів для застосування людиною повинен забезпечити, щоб допоміжні речовини були придатними для використання в лікарських засобів шляхом визначення відповідної належної виробничої практики. Визначення необхідно проводити на основі формалізованої оцінки ризиків відповідно до діючих настанов, наведених в п’ятому абзаці Статті 47 Директиви 2001/83/EC.

У разі подання заяви на одержання реєстраційного посвідчення або реєстрації зміни чи додавання нового виробника діючих речовин очікується, що заявник додасть декларацію Уповноваженої особи (уповноважених осіб) заявника(ів) реєстраційного посвідчення, що відповідна діюча речовина була вироблена (відповідні діючі речовини були вироблені) згідно із вимогами детальних настанов з належної виробничої практики для вихідної сировини (п. 8(3) (ha) Директива 2001/83/EC).

Для лікарських засобів для застосування людиною обов’язково, а для засобів для застосування у ветеринарії очікується, що власник ліцензії на виробництво складе зазначену декларацію за результатами аудиту виробників/дистриб’юторів відповідних діючих речовин, проведеного самостійно або із залученням третіх осіб, які проводять аудит від імені власника ліцензії. Огляд інспекторами програм аудиту, згідно з якими власники ліцензій проводять регулярні аудити, у тому числі огляд звітів за результатами аудиту є одним із основних засобів, за допомогою якого компетентні органи визначать, що дотримуються власники ліцензій на виробництво вимог зазначених вище статей.

Якщо компетентний орган робить висновок, що власник ліцензії на виробництво не виконує обов’язки, передбачені в Статті 46(f) Директиви 2001/83/EC та/чи Статті 50(f) Директиви 2001/82/EC, проти цього власника ліцензії можуть бути затверджені адміністративні заходи, а також за необхідності можуть бути ініційовані заходи стосовно продукції на ринку.

5. Наглядовий орган

Наглядовим органом, який здійснює контроль за дільницями з виробництва діючих речовин на території ЄЕЗ, є орган країни, в якій розташована відповідна дільниця. Стосовно виробництв діючих речовин, розташованих поза межами ЄЕЗ, відповідальність за контроль та перевірку виробників діючих речовин несе та країна-член, компетентний орган якої здійснює контроль за лікарським засобом, з яким пов'язана діюча речовина.

Країни-члени несуть відповідальність за перевірку відповідності виробництв діючих речовин вимогам GMP по відношенню до наступних категорій:

• Виробники діючих речовин, розташовані на їхній території

• Виробники діючих речовин, розташовані в третій країні, які здійснюють поставки виробникам готових лікарських засобів, розташованих у відповідній країні-члені.

• Виробники діючих речовин, розташовані в третій країні, які здійснюють поставки виробникам готових лікарських засобів, розташованих у тій же чи іншій третій країні, які згодом постачають готову продукцію (або проміжну продукцію готових засобів) імпортеру відповідної країни-члена.

6. Приклади підстав для здійснення перевірок

Далі наводиться перелік прикладів випадків, коли може потребуватись проведення перевірки приміщень виробників, імпортерів та дистриб’юторів вихідної сировини, що використовується у виробництві лікарського засобу для застосування людиною або у ветеринарії. Необхідно зауважити, що багато з наведених прикладів на стосується вихідної сировини (особливо допоміжних речовин), що використовується у виробництві лікарських засобів для застосування у ветеринарії, оскільки Директива 2011/62/EU не вносила поправок до Директиви 2001/82/EC. Див. кінцеву примітку.

Законодавством передбачається можливість проведення позапланових (неповідомлених) перевірок, проте не очікується, що це стане рутинною практикою. Є очікування, що країни-члени залишать проведення позапланових (неповідомлених) перевірок на такі випадки, коли такий захід є доцільним.

(Посилання до Директиви 2001/83/EC / Директиви 2001/82/EC; якщо наводиться тільки одне посилання, це відноситься до Директиви 2001/83/EC)

1. Коли країна-член проводить інспекцію в рамках перевірки відомостей, поданих із заявою на одержання реєстраційного посвідчення. Це може стосуватись заяв на одержання реєстраційного посвідчення, поданих згідно із національною процедурою, процедурою взаємного визнання або децентралізованою процедурою, а також заяв на реєстрацію змін до виданих реєстраційних посвідчень (Стаття 19(1) / Стаття 23(1))

2. Компетентний орган має право проводити інспекцію в процесі реєстрації виробників, імпортерів та дистриб’юторів діючих речовин для застосування людиною, які розташовані на території їх юрисдикції. (Стаття 52a (4) Директиви 2001/83/EC)

3. Компетентний орган кожної країни-члена має проводити на своїй території інспекції та ефективний контроль зауважень за результатами інспекції із відповідною періодичністю, визначеною з урахуванням ризиків, за місцем діяльності виробників, імпортерів чи дистриб’юторів діючих речовин для застосування людиною, розташованих на території ЄЕЗ. (Стаття 111(1b) Директиви 2001/83/EC)

4. Якщо існують підстави (після одержання інформації від будь-якого компетентного органу як на території ЄЕЗ, так і поза її межами, в деяких випадках – з анонімних джерел) підозрювати невідповідність законним вимогам, наведеним в Директивах 2001/83/EC та 2001/82/EC, інспекції можуть бути проведені за місцем діяльності виробників діючих речовин, розташованих в ЄЕЗ та третіх країнах (Стаття 111(1b)/Статті 80(1) та (4)). Дистриб’ютори діючих речовин в ЄЕЗ/країні-партнері Угоди про взаємне визнання, а також імпортери діючих речовин в ЄЕЗ, виробники допоміжних речовин на території ЄЕЗ і в третіх країнах та імпортери допоміжних речовин в ЄЕЗ можуть бути об’єктами перевірок з аналогічних причин, якщо їхня вихідна сировина планується до використання для виготовлення лікарських засобів для застосування людиною.

Приклади (цей перелік не є вичерпним):

- Якщо існує невідповідність принципам і настановам належної виробничої практики для діючих речовин. До цього може відноситись посилання до статті про захисні заходи, що міститься в Угоді про взаємне визнання, якщо компетентний орган вважає, що обов’язково необхідно провести перевірку виробника діючих речовин, розташованого на території країни-партнера Угоди про взаємне визнання.

- Коли результат аналізу проби вихідної сировини, проведеного компетентним органом чи від його імені, свідчить про суттєву невідповідність специфікації.

- Коли необхідно проводити контроль у випадку повідомлення про серйозну небажану реакцію та/чи відкликання лікарського засобу з ринку, коли мова йде про якість діючої речовини.

- Коли існують підозри стосовно вірності даних стосовно діючої речовини. Це може відноситись до даних, які подаються разом із заявою на одержання реєстраційного посвідчення, даних, наведених в сертифікатах аналізу, або до інформації щодо ідентифікації оригінального виробника діючої речовини.

- Якщо в процесі інспекції виробника лікарських засобів відмічається, що виникали повторні проблеми з якістю окремих серій діючої речовини від певного виробника діючої речовини

- Якщо це рекомендовано у звіті за результатами перевірки внаслідок зауважень, зроблених в ході іншої інспекції, або внаслідок контролю виконання заходів за результатами таких зауважень.

- Коли у фармакопейну специфікацію внесені зміни на підставі суттєвих причин безпеки, але існують підстави підозрювати, що виробник діючої речовини не впровадив нову специфікацію.

- Коли за результатами оцінки ризиків виявлений надзвичайний вплив (див. процедуру цієї Збірки «Модель ризикоорієнтованого планування інспекцій фармацевтичних виробників»)

- коли (не обмежуючи додаткові національні вимоги (ліцензія на виробництво)) діючою речовиною є біологічна субстанція, і виробник не є об’єктом рутинних повторних інспекцій. (Примітка: Оскільки визначення параметрів і якість більшості біологічних субстанцій сильно залежить від процесу виготовлення, їх виробництво вважається невід’ємною частиною виробничого процесу для лікарської форми і має бути об’єктом рутинної інспекції лікарських засобів.).

• коли відносно виробництва, імпорту та дистрибуції діючих речовин або виробництва та імпорту допоміжних речовин був виявлений будь-який інший високий внутрішній ризик (що відображає складність дільниці, процесів, що проводяться на ній, та продукції, а також критичність продукції чи послуг, які виконує дільниця, у тому числі з точки зору постачань) або високий ризик недотримання регуляторних вимог (що відображає статус відповідності дільниці вимогам GMP одразу після останньої планової інспекції дільниці).

5. Якщо відсутнє «письмове підтвердження», передбачене в Статті 46b(2b) Директиви 2001/83/EC, щодо діючої речовини, яку планується імпортувати, або країна експорту не включена до «білого переліку» згідно із Статтею 111b, коли необхідно впевнитись в наявності лікарського засобу (лікарських засобів) для застосування людиною, що виготовляється (виготовляються) з такої діючої речовини (застосування відмови від вимоги згідно із Статтею 46b(4) Директиви 2001/83/EC).

6. За запитом від іншої країни-члена за умови, що орган, який звертається із запитом, оформить його в письмовому вигляді із зазначенням інформації, навіщо потребується проведення інспекції. (Стаття 111(1c)/Стаття 80 (1))

7. За запитом від Європейської Комісії за умови, що Комісія оформить його в письмовому вигляді із зазначенням інформації, навіщо потребується проведення інспекції (наприклад, нестача) (Стаття 111(1c))/Стаття 80 (1))

8. За запитом від Європейського агентства лікарських засобів (European Medicines Agency / EMA) у зв’язку з оцінкою продукції в централізованій системі або з іншими питаннями, наведеними в законодавства Європейського співтовариства (Стаття 111(1c)/ Стаття 80 (1))

9. За запитом від Європейської Комісії або Європейського агентства лікарських засобів від імені Європейської дирекції з якості лікарських засобів (European Directorate for the Quality of Medicinal Products / EDQM) з метою перевірки, чи відповідають дані, подані для одержання свідоцтва відповідності монографіям Європейської Фармакопеї, відповідним монографіям Європейської Фармакопеї (Ph.Eur.), або якщо Європейська дирекція з якості лікарських засобів підозрює наявність підстав для тимчасового припинення дії або повного вилучення свідоцтва відповідності монографіям Європейської Фармакопеї (Стаття 111 (1e)/ Стаття 80 (1)) (Рішення AP/CSP (07)1)

10. Коли існують розбіжності між країнами-членами щодо висновків інспекції (Стаття 122(3)/ Стаття 90).

11. Коли Європейська Комісія звертається до незалученої країни-члена з проханням взяти участь у повторній інспекції в іншій країні-члені у випадку протирічь у заключеннях (Стаття 122(3)/ Стаття 90)

12. Коли за проведенням інспекції звертається виробник вихідної сировини (наприклад, діючої речовини чи допоміжної речовини), який розташований у відповідній країні-члені або в країні, що не відноситься до Європейської економічної зони або не є партнером Угоди про взаємне визнання, з урахуванням ресурсів та інших пріоритетів відповідної країни-члена. Гарантій, що національний компетентний орган виконає прохання про проведення інспекції, немає. Стосовно виробника діючої речовини з третьої країни щонайменше один власник ліцензії на виробництво, якому постачає свою продукцію такий виробник, має розташовуватись в країні-члені юрисдикції компетентного органу, до якого направлено звернення з проханням про проведення інспекції. Якщо виробник діючих речовин або допоміжних речовин здійснює поставки декільком власникам ліцензії на виробництво в двох чи більше країнах-членах, вибір компетентного органу, який проводитиме інспекцію, залишається за виробником діючої речовини.

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| E:\Эксперт\Наталия\13 08 2014\72087_eu_flag_bw_lg.gif | **ЄВРОПЕЙСЬКА КОМІСІЯ**  **EUROPEAN COMMISSION**  ГЕНЕРАЛЬНИЙ ДИРЕКТОРАТ ОХОРОНИ ЗДОРОВ’Я ТА ЗАХИСТУ СПОЖИВАЧІВ / HEALTH & CONSUMER PROTECTION DIRECTORATE- GENERAL | E:\Эксперт\Наталия\13 08 2014\emea-2010.jpg |
| Охорона здоров’я населення та оцінка ризиків в сфері лікарських засобів/  Процедури, пов’язані з проведенням інспекцій GMP  **Порядок видачі та актуалізації сертифікатів GMP**   |  |  | | --- | --- | | Зміст | сторінка | | Вступ | 58 | | Застосування сертифікатів  Підстави видачі сертифікатів GMP та їх реєстрація в базі даних EudraGMP  Невідповідність вимогам GMP  Переоформлення та актуалізація сертифікатів GMP  Припинення діяльності виробничих дільниць | 59  59  62  62  63 | | | |

1. **Вступ**

Стаття 111 (5) Директиви 2001/83/EC та стаття 80 (5) Директиви 2001/82/EC у поточній редакції встановлює вимогу одержання сертифікату відповідності вимогам належної виробничої практики який має бути виданий виробнику протягом 90 днів після проведення інспекції за умови, що виробник відповідає принципам та настановам GMP, наведених в законодавстві Співтовариства. Видані сертифікати GMP або інформація, яка свідчить про те, що виробник не відповідає принципам і настановам GMP, мають бути введені в базу даних Співтовариства EudraGMP.

Ця вимога особливо стосується інспекцій, вказаних в ст. 111 (1) Директиви 2001/83/EC та ст. 80 (1) Директиви 2001/82/EC у поточній редакції. До таких інспекцій відносяться перевірки:

• Виробників, імпортерів та лабораторій за контрактом відповідно до національних та централізованих програм інспекцій;

• Виробників діючих речовин, зокрема, якщо існують підстави підозрювати невідповідність, при цьому інспекцію проводять відповідно до процедури Співтовариства «Керівництво щодо випадків, коли настає необхідність проведення компетентними органами інспекцій за місцем діяльності виробників діючих речовин, які використовуються як вихідна сировина», що передбачає інспекції за запитами від виробника, країни-члена, Європейської комісії чи Європейського агентства лікарських засобів. Зазначене керівництво також охоплює інспекції за запитом від Європейської дирекції з якості лікарських засобів від імені Європейської комісії чи Європейського агентства лікарських засобів в рамках процедури сертифікації відповідності статтям Європейської Фармакопеї;

• Власників реєстраційного посвідчення на предмет відповідності вимогам належної виробничої практики;

• Виробників, розташованих в третіх країнах.

Ця вимога діє незалежно від того, чи є інспекції позаплановими, регулярними чи проводяться за запитом країни-члена, Європейської Комісії, Європейського агентства лікарських засобів, Європейської дирекції з якості лікарських засобів або виробника.

Окрім того, в разі необхідності та якщо національним компетентним органом прийнято відповідне рішення, сертифікати GMP можуть бути видані за результатами інспекції виробників досліджуваних лікарських засобів для застосування людиною. В будь-якому випадку сертифікати будуть зареєстровані в базі даних EudraGMP на виконання вимог ст. 11(1) f Директиви 2001/20/EC.

Метою цього документу є надання інтерпретації аспектів щодо обов’язків видачі, переоформлення та актуалізації сертифікатів GMP.

2. Застосування сертифікатів

Метою сертифікатів GMP є підтвердження виробнику (діючих речовин чи лікарських засобів) загального висновку інспекції стосовно відповідності вимогам GMP. В деяких випадках, особливо за межами Європейської Економічної Зони, заявники можуть подавати сертифікат відповідності GMP як допоміжний документ до документації, що подається до регуляторних органів. На території Європейської Економічної Зони ці сертифікати не замінюють підтвердження наявності ліцензії на виробництво. Статус відповідності GMP для виробництв лікарських засобів та діючих речовин, розташованих в третіх країнах, може бути підтверджений через базу даних EudraGMP або через процедуру Співтовариства щодо обміну інформацією, якщо така процедура повністю налагоджена.

Стосовно діючих речовин допоміжним документом у пакеті документації, що подається до регуляторного органу, є декларація Уповноваженої особи власника ліцензії на виробництво, який використовує діючі речовини в якості вихідної сировини.

Сертифікати GMP, видані органами Європейської Економічної Зони, визнаються у форматі ВООЗ та у виконання обов’язків, передбачених в існуючих угодах про взаємне визнання.

3. Підстави видачі сертифікатів GMP та їх реєстрація в базі даних EudraGMP

3.1 Відповідальність за видачу сертифікатів GMP

Стосовно лікарських засобів відповідальність за видачу сертифікатів GMP та введення відомостей цих сертифікатів в базу даних EudraGMP покладається на наглядові органи, включаючи сертифікати, які видаються за результатами інспекцій, проведених за запитом Європейської Комісії, Європейського агентства лікарських засобів, Європейської дирекції з якості лікарських засобів, країни-члена або виробника діючих речовин, а також за результатами інспекцій, проведених іншою країною-членом від імені наглядового органу. Якщо для контролю виробників з третіх країн передбачено декілька наглядових органів, ці наглядові органи мають погодити, який з органів буде відповідати за видачу сертифікатів GMP, проте, як правило, відповідальність покладається на той орган, який веде інспекцію.

У випадку інспекції виробника діючих речовин, враховуючи, що функції наглядового органу не поширюються на цю категорію виробників, відповідальність за сертифікати GMP та їх реєстрацію в базі даних EudraGMP покладається на орган, який проводить чи скеровує інспекцію.

Після завершення кожної відповідної інспекції відповідальний інспектор чи група інспекторів готує звіт у форматі, прийнятому у Співтоваристві, який має містити чітку заяву, чи відповідає виробник принципам і настановам GMP, наведеним у законодавстві Співтовариства, чи ні. У такому разі протягом 90 днів після останньої дати відповідної інспекції наглядовий орган має видати виробнику, який пройшов інспекцію, сертифікат GMP у форматі Співтовариства. У разі невідповідності вимогам GMP див. відповідну процедуру Співтовариства.

Кожен сертифікат має містити посилання, яке забезпечує простежуваність в інспекційному органі, який видав цей сертифікат, щоб інспекційний орган міг оперативно відповісти на запити відносно справжності сертифікату.

Дублікати чинних сертифікатів GMP можуть бути видані на запит виробника чи органу країни-партнера угоди про взаємне визнання відповідно до умов угоди.

3.2 Обставини, за яких не обов’язкова видача виробнику сертифікату GMP (окрім випадків невідповідності вимогам GMP).

Якщо основною метою певного візиту до дільниці не є оцінка відповідності вимогам GMP, і отже не передбачається видача сертифікату, необхідно заявити про це відповідному виробнику на самому початку візиту.

Може не передбачатись видача сертифікату GMP за результатами інспекції, яка проводиться після подання заяви на одержання реєстраційного посвідчення та реєстрації зміни до нього, навіть, якщо за результатами інспекції приймається позитивне рішення щодо заяви, особливо, якщо дозвіл на видачу реєстраційного посвідчення базується радше на планах і зобов’язаннях, ніж на результатах безпосередньої перевірки приміщень та операцій.

Інспекція, як правило, проводиться за один візит, який триває декілька днів підряд, але проведення інспекції може бути розділено на декілька окремих візитів. За умови, що всі наступні візити відбуваються протягом обґрунтованого періоду часу, встановленого національними процедурами, окремі візити у сукупності можуть вважатись однією інспекцією, за якою протягом 90 днів від останнього дня останнього візиту буде виданий один сертифікат. Виробник має бути проінформований про це заздалегідь.

Сертифікат GMP не видається виробнику із третьої країни, якщо статус GMP був перевірений за допомогою процедури дистанційної оцінки, описаної в процедурі Співтовариства щодо співкоординування перевірки статусу GMP виробників в третіх країнах. Незважаючи на це, в базі даних EudraGMP робиться відповідний запис (див. розділ 3.6).

В залежності від національних процедур сертифікати GMP не видаються виробникам досліджуваних лікарських засобів. Незважаючи на це, запис в базі даних EudraGMP є обов’язковим (див. розділ 3.7).

3.3 Сфера дії окремих сертифікатів

Сертифікат має містити інформацію про всі операції, які за результатами інспекції вважаються відповідними вимогам GMP. Стосовно великих дільниць на території Європейської Економічної Зони сертифікат не обов’язково може містити всі ліцензовані операції, оскільки для оцінки всіх ліцензованих операцій може потребуватись проведення декількох інспекцій протягом певного періоду часу, узгодженого в процедурах Співтовариства.

Інспекції виробників з третіх країн зачасту обмежені за обсягом, і для цього в частині 2 формату сертифікату виділений відповідний пункт. Для полегшення вводу даних в базу даних та скорочення використання блоків для вводу вільного тексту база даних EudraGMP містить стандартні фрази, які охоплюють більшість типових ситуацій.

3.4 Відповідальність за введення даних в базу даних EudraGMP

Введення відомостей сертифікату в базу даних EudraGMP може здійснювати наглядовий орган до видачі сертифікату виробнику або у момент видачі, або ж у найкоротші терміни після видачі. Записам в базі даних буде присвоєний статус «чернетка», «поточний» або «вилучений».

3.5 Введення в базу даних EudraGMP відомостей сертифікатів GMP, виданих країнами-партнерами угод про взаємне визнання

Інформацію з сертифікатів, виданих органами країн-партнерів угод про взаємне визнання, спочатку вводить орган, який направив запит, на території Європейської Економічної Зони. Коли в наявності є необхідні погодження, передбачається, що наступні сертифікати для такої дільниці будуть вводитись безпосередньо країною-партнером угоди про взаємне визнання. За відсутності таких погоджень введення інформації всіх наступних сертифікатів буде здійснювати орган, який направив запит, на території Європейської Економічної Зони.

3.6 Дистанційна оцінка

Якщо перевірка статусу відповідності вимогам GMP виробника, розташованого в третій країні, була проведена за допомогою процедури дистанційної оцінки, описаної в процедурі Співтовариства щодо співкоординування перевірки статусу GMP виробників в третіх країнах, такому виробнику не видається сертифікат GMP, однак при цьому наглядовий орган вводить відповідний запис в базу даних EudraGMP із зазначенням у відповідному полі, що була проведена процедура дистанційної оцінки.

3.7 Досліджувані лікарські засоби для застосування людиною (ДЛЗ)

Директивою 2001/83/EC не передбачається видача сертифікатів GMP за результатами інспекції виробника ДЛЗ, однак країни-члени можуть прийняти рішення про видачу сертифікату такому виробнику. Для сприяння процесу обміну інформацією щодо клінічних випробувань статтею 11 Директиви 2001/20/EC вимагається, щоб в європейську базу даних вводились посилання на інспекції, а також було погоджено, щоб базою даною для реєстрації інспекцій GMP виробників ДЛЗ була база даних EudraGMP. Таким чином, запис про інспекцію в базі даних необхідно вводити, незалежно від того, чи видається сертифікат відповідному виробнику, чи ні.

4. Невідповідність вимогам GMP

Порядок управління невідповідностями описаний в окремій процедурі Співтовариства.

5. Переоформлення та актуалізація сертифікатів GMP

5.1 Переоформлення сертифікату GMP не проводиться автоматично, оскільки цей сертифікат представляє декларацію про статус відповідності вимогам GMP на конкретний момент часу у зв’язку із задовільними результатами інспекції. Новий сертифікат видається за результатами наступної інспекції. Однак введення записів в базі даних EudraGMP потребує іншого підходу.

Порядок роботи з базою даних EudraGMP вимагає, щоб країни-члени, які вводять нову інформацію, зазначали, чи запис про новий сертифікат замінює існуючий запис для відповідної дільниці, і в цьому разі вони мають здійснити дії в базі даних для вилучення заміненої інформації, або інформація є додатковою до існуючої інформації, і в цьому разі інформація, до якої вводяться додаткові відомості, має залишатись у базі даних. Стосовно виробників третіх країн, щодо яких передбачено декілька наглядових органів, допускається, щоб наступну інспекцію проводив інший орган, проте будь-який орган не має права вилучати з бази даних інформацію, яка була введена іншим органом. Таким чином, для ведення записів у базі даних обидва органи мають спільно проводити роботу з базою даних для того, щоб вилучення заміненої інформації проводив той наглядовий орган, який власне вводив її.

Однак, в деяких випадках буде необхідно залишити певну існуючу інформацію, яка не замінюється відомостями за результатами нової інспекції. Наприклад, така необхідність може виникнути, якщо остання інспекція не охоплює все те, що було перевірено в ході попередньої інспекції. В такому разі необхідно зробити такі дії:

• Вилучити існуючий сертифікат (або звернутись до органу, що видав сертифікат, для його вилучення) та перевидати його, видаливши замінену інформацію, проте залишаючи при цьому початкову дату інспекції;

• Видати наступний новий сертифікат із новою інформацією із зазначенням дати останньої інспекції.

5.2 Актуалізація адміністративних даних і переоформлення

У разі змін адміністративних даних, які відносяться до відомостей, що містяться в сертифікаті, за умови, що наглядовий орган погоджується, що в такому випадку повторна інспекція не є необхідною, за зверненням виробника йому може бути виданий сертифікат із змінами, при цьому орган, що видав останній сертифікат, має ввести відомості із переоформленого сертифікату в базу даних EudraGMP. Прикладом такого випадку може бути зміна найменування виробника. В такому разі нові сертифікати замінять поточний сертифікат із збереженням тієї ж дати інспекції, оскільки повторна інспекція не проводиться.

6. Припинення діяльності виробничих дільниць

Member states should take steps to ensure that when a site under its supervision ceases to operate, any GMP certificate is withdrawn from the Community database along with any manufacturing authorisation and non-compliance information.

**Додаток /**





|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| E:\Эксперт\Наталия\13 08 2014\72087_eu_flag_bw_lg.gif | **ЄВРОПЕЙСЬКА КОМІСІЯ**  **EUROPEAN COMMISSION**  ГЕНЕРАЛЬНИЙ ДИРЕКТОРАТ ОХОРОНИ ЗДОРОВ’Я ТА ЗАХИСТУ СПОЖИВАЧІВ / HEALTH & CONSUMER PROTECTION DIRECTORATE- GENERAL  Охорона здоров’я населення та оцінка ризиків в сфері лікарських засобів/  Public Health and Risk Assessment Pharmaceuticals | E:\Эксперт\Наталия\13 08 2014\emea-2010.jpg |
|  |  |  |

Процедури, пов’язані з проведенням інспекцій GMP

**Модель ризикоорієнтованого планування інспекцій фармацевтичних виробників**

Актуалізовано для включення рекомендованої моделі ризикоорієнтованого планування інспекцій в середовищі GMP PI-037-1-PIC/S

Зміст:

• Вступ

• Мета

• Сфера застосування

• Процедура

• Як використовувати цей інструмент управління ризиком для якості

• Лист контролю редакцій

• Додатки

Модель ризикоорієнтованого планування інспекцій фармацевтичних виробників

1. Вступ

1.1. Згідно з Директивою 2001/83/EC, 2001/82/EC і 2001/20/EC відповідно компетентний орган має забезпечити шляхом повторних інспекцій дотримання законних вимог, що регулюють лікарські засоби. Компетентний орган також має право проводити позапланові інспекції за місцем знаходження виробників діючих речовин, що використовуються як вихідна сировина, чи за місцем знаходження власників реєстраційного посвідчення у будь-який час, коли вважається, що існують підстави для підозри у недотриманні принципів та настанов належної виробничої практики.

1.2. Ризикоорієнтований підхід до планування інспекцій надасть можливість відповідно визначити періодичність, глибину та обсяг інспекцій. Це дозволить забезпечити гнучке та ефективне управління та контроль з одночасним підтриманням високого рівня безпеки пацієнта.

1.3. Компетентним органам країн-членів необхідно розробити систематичний та ризикоорієнтований підхід для найбільш ефективного використання їх ресурсів з нагляду та примусового виконання, водночас максимально підвищуючи вплив таких ресурсів на охорону здоров’я населення.

1.4. Кожен компетентний орган повинен мати письмову процедуру, що охоплює підготовку, впровадження та контроль річну програми інспекцій. Ця програма повинна забезпечувати можливість дотримання обсягу та періодичності інспекцій за планом. Необхідно визначити та надати достатні ресурси для забезпечення виконання передбаченої програми інспекцій відповідним чином.

1.5. Цей документ передбачає простий та гнучкий інструмент управління ризиком для якості, що може використовуватись фармацевтичними інспекційними органами з GMP при плануванні періодичності та обсягу інспекцій GMP. Це методологія, що базується на понятті розрахункових виробничих дільниць на підставі розрахункового ризику, який вони можуть представляти для пацієнтів, споживачів, тварин та користувачів лікарських засобів. Методологія також враховує ризик для якості продукції.

1.6. Методологія надає просту відомість з управління ризиком для якості на двох сторінках, призначену для заповнення інспекторами одразу після проведення інспекції на виробничій дільниці. Відомість наведена у додатку 1 до цього документа і призначена для заповнення протягом не більше кількох хвилин. 1.6. The methodology provides a simple two-page quality risk management worksheet that is designed to be completed by Inspectors immediately following an inspection at the site. The worksheet is presented in Appendix 1 to this document and is designed to not require more than several minutes to complete.

1.7. Цей інструмент управління ризиком для якості був розроблений відповідно до принципів, понять та керівництва, що викладені у наступних офіційних документах: 1.7. This Quality Risk Management tool was designed in line with the principles, concepts and guidance set out in the following official documents:

• PI-37-1- Рекомендована модель ризикоорієнтованого планування інспекцій у середовищі GMP;

• PI-37-1- A Recommended Model for Risk-based Inspection Planning in the GMP Environment;

• ICH Q9 - Управління ризиком для якості;

• ICH Q9 - Quality Risk Management;

• Додаток 20 до настанови GMP Системи співробітництва з фармацевтичних інспекцій (PIC/S);

• Annex 20 to the PIC/S GMP Guide;

• ICH Q10 – Фармацевтичні системи якості. • ICH Q10 – Pharmaceutical Quality Systems.

2. Мета

2.1. В цьому документі викладені рекомендації до ризикоорієнтованої системи планування, відповідно до якої виробничі дільниці, що підпадають під регуляторний контроль, підлягають інспектуванню.

2.2. Передбачається, що кожен фармацевтичний інспекційний орган з GMP використовує цей документ як основу для розробки та впровадження своєї власної програми щорічного інспектування.

2.3. Метою цього документа є забезпечення простого та якісного інструмента управління ризиком для якості, що може бути корисний для фармацевтичних інспекційних органів з GMP для визначення пріоритетів виробничих дільниць для інспектування в ході планування періодичності та обсягу інспекцій GMP.

3. Сфера застосування

3.1. Сфера застосування цього документа охоплює наступне:

• Планування регулярних інспекцій GMP виробників діючих речовин та лікарських засобів компетентними органами країн-членів;

• Вітчизняні виробники та виробники третіх країн;

• Планування регулярних інспекцій GMP виробників досліджуваного лікарського засобу (IMP) компетентними органами країн-членів;

• Подальші дії, такі як присвоєння нової категорії ризику виробничій дільниці після отримання нової інформації про виробничу дільницю чи її продукцію. (Примітка: це, як правило, здійснюється між інспекціями, та типи нової інформації можуть включати інформацію про дефекти якості, відкликання продукції, результати дослідження ринкового нагляду, тощо);

• Примітка: Оскільки ця методологія не призначена для планування програм інспекцій GDP (належна практика дистрибуції) чи планування інспекцій аптек, деякі країни можуть обрати її в якості основи для таких цілей, і вона може виявитись корисною в цих сферах.

3.2. Сфера застосування цього документа не поширюється на наступне:

• Фактичне проведення інспекції;

• Планування інспекцій нових виробників до проведення будь-якої інспекції;

• Ця методологія вимагає знань статусу відповідності вимогам GMP виробничої дільниці. Вважається, що нові виробничі дільниці не мають оцінюватись для початкової інспекції згідно з інструментом управління ризиком для якості, оскільки відповідний фармацевтичний інспекційний орган з GMP скоріше за все не буде володіти достатніми знаннями про виробничу дільницю для присвоєння категорії ризику такій виробничій дільниці. (Однак, деякі аспекти цієї методології, як, наприклад, оцінка внутрішнього ризику, можуть бути корисними для застосовування до нових виробничих дільниць в ході планування інспекцій на нових виробничих дільницях);

• Планування нерегулярних та екстрених інспекцій виробників, наприклад, коли протягом останньої інспекції були виявлені критична невідповідність чи багато суттєвих невідповідностей;

• Зазвичай немає необхідності чи дійсно корисно застосовувати офіційну методологію управління ризиком для якості, подібну до цієї, з метою визначення необхідності проведення нерегулярної чи екстреної інспекції;

• Планування інспекцій за наявності обґрунтованих підстав, що можуть проводитись з метою ухвалення чи скасування заяви на внесення змін до реєстраційного посвідчення чи ліцензії на виробництво;

• Методологія, представлена в цьому документі, не призначена для інспектування банків крові та тканин, однак, вона може бути змінена для застосування в цій сфері;

• Цей інструмент управління ризиком для якості, як правило, не повинен застосовуватись до виробничої дільниці до проведення повної інспекції на такій виробничій дільниці. Це тому, що для застосування даного інструмента необхідно визначити статус відповідності виробничої дільниці вимогам;

• Якщо на виробничій дільниці проведено одну початкову інспекцію, однак, відповідний фармацевтичний інспекційний орган з GMP вважає, що така початкова інспекція не була "повною" інспекцією виробничої дільниці і що вимагаються ще одна чи більше додаткових інспекцій до того, як вважатиметься, що на виробничій дільниці проведено "повну" інспекцію, такі виробничі дільниці не повинні класифікуватись за допомогою інструмента управління ризиком для якості, до тих пір, поки на них не буде проведено "повну" інспекцію;

• Корисним практичним правилом до застосування буде те, що інструмент не повинен застосовуватись до виробничої дільниці до тих пір, поки виробничою дільницею не отримано реєстраційне посвідчення та/чи сертифікат GMP, оскільки такі дії вказують на те, що виробнича дільниця пройшла оцінювання з точки зору відповідності вимогам;

• Ця процедура поширюється на лікарські засоби для застосування людиною та лікарські засоби для застосування у ветеринарії.

4. Процедура

4.1. Принцип

Планування та складання графіка інспекцій здійснюється наступним чином:

• Заповнення відомості, наведеної в Додатку 1 до цього документа одразу після проведення інспекції на виробничій дільниці.

- Присвоєння класифікації ризику (на основі внутрішнього ризику та ризику у зв'язку з відповідністю вимогам) для кожної виробничої дільниці;

- Встановлення рекомендованої періодичності інспектування;

- Встановлення рекомендованої періодичності інспектування;

• Встановлення необхідних витрат часу на інспектування для кожної виробничої дільниці (див. Додаток 3);

• Актуалізація періодичності та/чи обсягу наступної регулярної інспекції по мірі отримання нової інформації про статус відповідності вимогам виробничої дільниці чи її діяльності та продукції.

• У випадку виробничих дільниць в третіх країнах ця інформація повинна бути розміщена до модулю планування EudraGMDP.

4.2. Методологія управління ризиком для якості - це простий інструмент, що дозволяє фармацевтичним інспекційним органам GMP присвоювати відповідну категорію ризику виробникам в ході планування програми регулярних інспекцій для таких виробничих дільниць.

4.3. Категорії ризиків, отримані за допомогою цієї методології, можуть використовуватись фармацевтичним інспекційним органам GMP для визначення періодичності регулярних інспекцій, що будуть проводитись у різних виробників під його контролем.

4.4. Обсяг інспекції може бути загальним та охоплювати широкий спектр операцій на виробничій дільниці чи може бути обмежений окремими операціями. У випадку застосування останнього підходу компетентний орган повинен забезпечити, що всі відповідні критичні операції будуть охоплені протягом 5-річного періоду.

4.5. Як правило, інтервал між інспекціями надійних органів[[2]](#footnote-2) не повинен перевищувати 3 роки, оскільки наявність перерв може стати причиною недостатньої поінформованості про поточну GMP чи надавати можливість для виникнення значних невідповідностей. Необхідність проведення термінових (нерегулярних) інспекцій, наприклад, у зв'язку з дефектами якості продукту чи значними змінами у будівлі, обладнанні чи процесах не підпадає під дію. Ця методологія не призначена для визначення, коли повинна проводитись така нерегулярна інспекція, оскільки зазвичай немає потреби у використанні такого офіційного інструмента як цей для прийняття рішення про те, коли повинна проводитись така інспекція.

4.6. Категорії ризиків, що присвоюються виробничим дільницям, базуються на оцінюванні двох різних видів ризику - внутрішній ризик та ризик, пов'язаний з відповідністю вимогам.

4.7. Внутрішній ризик, визначений для виробничої дільниці, відображає складність виробничої дільниці, її процесів та продукції, А також критичність продукції чи послуг, що надаються виробничою дільницею, в тому числі з точку зору постачань. Ці пункти (складність та критичність) зазвичай залишаються доволі постійними, незважаючи на статус відповідності виробничої дільниці вимогам. Тому зазвичай не можливо виміряти цей ризик на підставі недоліків інспекції чи історії відповідності вимогам.

4.8. Ризик, пов'язаний з відповідністю вимогам, що розраховується для виробничої дільниці, відображає статус відповідності вимогам GMP виробничої дільниці одразу після проведення останньої регулярної інспекції виробничої дільниці. При розрахунку цього ризику враховуються класифікація та кількість невідповідностей, виявлених під час останньої інспекції.

4.9. Примітка: Керівництво з оцінювання внутрішнього ризику наведено в Додатку 2. Важливо прочитати його перед використанням інструменту. Таблиця, наведена у відомості (Додаток 1), зображує, як проводити оцінювання ризику, пов'язаного з відповідністю вимогам.

4.10. Щойно внутрішній ризик та ризик, пов'язаний із відповідністю вимогам, у зв'язку з виробничою дільницею розраховані, ці два ризики потім об'єднуються за допомогою простої матриці для визначення відносної категорії ризику для виробничої дільниці. Саме категорія ризику враховується при прийнятті рішення про періодичність проведення наступної регулярної інспекції виробничої дільниці.

4.11. Для визначення обсягу та дати проведення наступної інспекції виробничої дільниці компетентний орган повинен також взяти до уваги наступні фактори:

4.11.1. Знання агентства про компанію (загальний статус відповідності вимогам та історія компанії та виробничої дільниці).

4.11.2. Результати контролю продукції офіційною лабораторією з контролю якості за лікарськими засобами.

4.11.3. Кількість та суттєвість дефектів якості (наприклад, відкликання).

4.11.4. Зміни до реєстраційного посвідчення, що мають місце на виробничій дільниці.

4.11.5. Неможливість вчасно впровадити зміни до реєстраційного посвідчення.

4.11.6. Інформація про відповідність вимогам від надійних органів за межами ЄС.

Основні необхідні передумови для розгляду інформації про відповідність вимогам від міжнародних партнерів:

• Виробник вже пройшов повну інспекцію компетентного органа ЄС/ЄЕЗ в минулому;

• Отриманої інформації з відповідності вимогам достатньо для оцінювання відповідності виробничої дільниці вимогам GMP;

• Орган може вважатись "надійним", коли існує високий ступінь подібності між процедурами інспектування ЄЕЗ і органу і стандартами GMP (на поточний момент еквівалентні інспекції можуть розглядатись у зв'язку з угодою про взаємне визнання, AACA та PIC/S).

Керівництво про відкладення повторної інспекції виробника на основі оцінки інспекційним органом внутрішнього ризику та ризику, пов'язаного з відповідністю вимогам, і інформацією про відповідність вимогам від надійного органу наведено в Додатку 4.

4.11.7 Основні зміни у будівлі, обладнанні,процесах, персоналі.

4.11.8. Досвід з виробництва продукту (наприклад, періодичність, обсяг, кількість серій).

4.12. Щодо обсягу наступної регулярної інспекції на виробничій дільниці його не визначають за допомогою категорії ризику, присвоєного виробничій дільниці. Замість цього така методологія управління ризиком для якості вимагає врахування деяких інших пунктів в ході документування рекомендованого обсягу наступної інспекції.

Серед таких інших пунктів наступні:

4.12.1. Необхідний фокус та глибина наступної регулярної інспекції виробничої дільниці.

4.12.2. Необхідна тривалість наступної регулярної інспекції виробничої дільниці.

4.12.3. Необхідна кількість інспекторів, що мають бути призначені на наступну регулярну інспекцію виробничої дільниці.

4.12.4. Чи вимагатиметься будь-яка спеціальна компетенція чи знання в інспекційний групі при проведенні наступної регулярної інспекції виробничої дільниці.

4.13. При визначенні необхідного фокусу та глибини наступної регулярної інспекції методологія вимагає від інспектора врахування наступних пунктів перед наданням його/її рекомендації:

4.13.1. Сфери, в яких були виявлені невідповідності протягом останньої інспекції на виробничій дільниці, зокрема суттєві та критичні невідповідності.

4.13.2. Сфери, що не проходили інспектування (чи що не проходили детальне інспектування) протягом останньої інспекції виробничої дільниці.

4.13.3. Сфери, що розглядались протягом останньої інспекції, були недостатньо забезпечені ресурсами на виробничій дільниці.

4.13.4. Будь-яка інша сфера, що, на думку інспектора, вимагає детального огляду протягом наступної інспекції.

4.14. Рекомендований обсяг наступної регулярної інспекції документується у таблиці після проведення останньої інспекції на виробничій дільниці. Особою, що має це робити, зазвичай буде інспектор, що вів останню інспекцію на відповідній виробничій дільниці. (Цей підхід є переважним, оскільки застосовує існуючі знання інспектора, який проводив останню інспекцію виробничої дільниці.)

4.15. Витрати часу

У Додатку 3 надаються орієнтовні значення для необхідного часу інспектування в залежності від типу виробничої дільниці. Час, витрачений на виробничій дільниці, може бути відрегульований відповідно до національних програм повторного інспектування компетентних органів. Тип виробничої дільниці класифікується за відповідною лікарською формою і виробничим процесом відповідно.

Необхідний час може бути відрегульовано відповідно в залежності від цих факторів:

• Тип інспекції (повна чи часткова інспекція);

• Складність виробничої дільниці (розмір, різноманітність обладнання);

• Складність виробничого процесу (тип та послідовність операцій, застосовані засоби контролю процесу);

• Складність продукту та його терапевтична значимість;

• Дія на пацієнта;

• Історія відповідності виробничої дільниці вимогам.

4.16. Цією методологією визнається, що нова інформація про статус відповідності виробничої дільниці вимогам чи про її види діяльності та продукцію може бути отримана інспекційним органом після проведення оцінювання виробничої дільниці за допомогою цієї методології для визначення періодичності наступної регулярної інспекції і після документування обсягу наступної регулярної інспекції.

4.17. Ця методологія також визнає, що зміни, що були впроваджені (чи які рекомендовано впровадити) на виробничій дільниці, можуть спричинити проведення нерегулярної інспекції на виробничій дільниці. До того ж, як вказано вище, ця методологія не призначена для використання для визначення, коли повинна проводитись така нерегулярна інспекція, оскільки, як правило, немає необхідності у застосуванні такого формального інструмента для прийняття рішення, коли повинна проводитись така інспекція.

4.18. Розрахунок дати проведення наступної інспекції

Розрахунок дати проведення наступної інспекції є наслідком дати проведення останньої інспекції і процесу оцінювання інспекційним органом ризику згідно з цією процедурою і документується у таблиці (Додаток 1).

4.19. Обов'язки та контроль

Відповідальність за складання та контроль програми річного інспектування повинна визначатись в межах фармацевтичного інспекційного органу GMP. Періодичний огляд програми інспектування повинен забезпечити виявлення серйозних відхилень від графіку і здійснення коригувальних дій за необхідності.

5. Як використовувати цей інструмент управління ризиком для якості

5.1. При використанні цього інструмента управління ризиком для якості необхідно заповнити документ таблиці на двох сторінках для кожної виробничої дільниці, що оцінюється. Формат цієї таблиці наведений у Додатку 1. Ця таблиця складається з семи частин, від А до G.

5.1.1. Частина А таблиці інструмента управління ризиком для якості - Попередня інформація

Частина А - тут документується попередня інформація про виробничу дільницю. Сюди включена назва та адреса виробничої дільниці, номери дозволу, що надані виробничій дільниці, тощо.

5.2.1. Частина В таблиці інструмента управління ризиком для якості - внутрішній ризик

Частина В - тут проводиться оцінювання внутрішнього ризику, пов'язаного з виробничою дільницею. Існують два фактори, що вказують на ризик, що слід розглянути тут - складність виробничої дільниці, її процесів та продукції і критичність продукції, що виробляється на виробничій дільниці (чи критичність послуг, що надаються виробничою дільницею, наприклад, послуги аналітичного контролю за контрактами).

Додаток 2 містить детальне керівництво щодо значення кожного з цих пунктівОцінка 1, 2 чи 3 присвоюється показнику складності, і це документується у таблиці в частині В. (Складність 3 рівня представляє високу складність; складність 1 рівня представляє низьку складність.)

Оцінка 1, 2 чи 3 присвоюється показнику критичності, і це документується у таблиці в частині В. (Складність 3 рівня представляє високу критичність; складність 1 рівня представляє низьку критичність.)

Таблиця у вигляді матриці, наведена в Таблиці 1 нижче, надається у таблиці для поєднання цих двох оцінок для отримання розрахункового значення внутрішнього ризику, пов'язаного з виробничою дільницею, і це також документується в частині В. (складність та критичність) і як здійснювати оцінювання кожного.

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
|  | Критичність | | |
| Складність | 1 | 2 | 3 |
| 1 | 1 (Низька) | 2 (Низька) | 3 (Середня) |
| 2 | 2 (Низька) | 4 (Середня) | 6 (Висока) |
| 3 | 3 (Середня) | 6 (Висока) | 9 (Висока) |

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
|  | Criticality | | |
| Complexity | 1 | 2 | 3 |
| 1 | 1 (Low) | 2 (Low) | 3 (Medium) |
| 2 | 2 (Low) | 4 (Medium) | 6 (High) |
| 3 | 3 (Medium) | 6 (High) | 9 (High) |

Таблиця 1: Матриця внутрішніх ризиків

Загальна сума 1 чи 2 представляє низький внутрішній ризик

Загальна сума 3 чи 4 представляє середній внутрішній ризик

Загальна сума 6 чи 9 представляє високий внутрішній ризик

5.1.3. Частина С таблиці інструмента управління ризиком для якості - ризик порушення вимог

Частина С - тут проводиться оцінювання та документування ризику, пов'язаного з відповідністю вимогам, у зв'язку з виробничою дільницею. Вона базується виключно на невідповідностях, виявлених протягом проведення останньої інспекції на виробничій дільниці. (Примітка: Якщо остання інспекція не була регулярною або повною, невідповідності, виявлені протягом останньої регулярної (чи повної) інспекції, а також ті, що були виявлені протягом останньої нерегулярної інспекції, повинні враховуватись при оцінюванні цього ризику).

Наступна таблиця наводиться в якості керівництва при оцінюванні ризику, пов'язаного з відповідністю вимогам, у зв'язку з виробничою дільницею. Зміст цієї таблиці може бути пристосований для відображення політики інспекційного органу, що застосовує цю методологію.

|  |  |
| --- | --- |
| Профіль невідповідностей | Оцінка ризику, пов'язаного з відповідністю вимогам |
| 1 чи більше критичних невідповідностей чи більше 5 суттєвих невідповідностей | Висока |
| Від 1 до 5 суттєвих невідповідностей | Середня |
| Відсутні суттєві чи критичні невідповідності | Низька |

|  |  |
| --- | --- |
| Deficiency Profile | Compliance-related Risk Score |
| 1 or more Critical Deficiencies or more than 5 Major Deficiencies | High |
| From 1 to 5 Major Deficiencies | Medium |
| No Major or Critical Deficiencies | Low |

Таблиця 2: Таблиця ризиків порушення вимог

Оцінка високий, середній чи низький присвоюється ризику, пов'язаному з відповідністю вимогам, у зв'язку з виробничою дільницею, і це документується у таблиці в частині С.

Вважається, що виробничі дільниці з високою оцінкою ризику, пов'язаного з відповідністю вимогам, можуть потребувати повторного інспектування дуже скоро після проведення інспекції, що виявила поганий стан відповідності вимогам. Таким виробничим дільницям також може бути надане розпорядження про припинення виробництва, і в них можуть відкликати чи змінити ліцензію на виробництво до тих пір, поки не буде продемонстрований задовільний рівень відповідності вимогам протягом подальшої інспекції.

У цьому зв'язку важливо зазначити наступне:

• Такі подальші інспекції за визначенням є нерегулярними. Їх інколи називають інспекціями "за наявності обґрунтованих підстав" чи "екстреними" інспекціями, і вони можуть відбуватись у випадку виявлення критичного чи багатьох суттєвих невідповідностей (наприклад, 6 чи більше суттєвих невідповідностей);

• Коли виробнича дільниця підтверджує проведення такої подальшої інспекції (наприклад, протягом 3 місяців після попередньої інспекції), слід відкласти застосування інструмента управління ризиком для якості до завершення інспекції за наявності обґрунтованих підстав, до того часу скоріше за все буде відновлено регулярну програму інспектування для виробничої дільниці. На практиці це означає, що коли на виробничій дільниці виявлено критичний чи велику кількість суттєвих невідповідностей (наприклад, 6 чи більше), і якщо у відповідь на такі невідповідності заплановано проведення подальшої інспекції за наявності обґрунтованих підстав, фармацевтичний інспекційний орган GMP повинен застосовувати цей інструмент до виробничої дільниці знову лише після завершення подальшої інспекції за наявності обґрунтованих підстав, і коли буде відновлена регулярна програма інспектування;

• При відновленні застосування цього інструмента у зв'язку з відповідною виробничою дільницею оцінка ризику порушення вимог, присвоєна виробничій дільниці, повинна базуватись на невідповідностях, виявлених під час початкової проблематичної інспекції (наприклад, коли виявляються критичний чи багато суттєвих невідповідностей), а також на будь-яких невідповідностях, виявлених під час подальшої інспекції;

5.1.4. Частина D таблиці інструмента управління ризиком для якості – Категорія загального ризику

Частина D – тут внутрішній ризик та ризик, пов’язаний із відповідністю вимогам, у зв’язку з виробничою дільницею поєднуються для отримання категорії загального ризику для виробничої дільниці.

Проста матриця, як зображено в нижченаведеній Таблиці 3, надана в таблиці для формування цієї категорії ризику, і отримана категорія ризику документується в частині D таблиці.

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
|  | Внутрішній ризик | | |
| Ризик порушення вимог | Низький | Середній | Високий |
| Низький | Категорія ризику = А | Категорія ризику = А | Категорія ризику = В |
| Середній | Категорія ризику = А | Категорія ризику = В | Категорія ризику = С |
| Високий | Категорія ризику = В | Категорія ризику = С | Категорія ризику = С |

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
|  | Intrinsic Risk | | |
| Compliance Risk | Low | Medium | High |
| Low | Risk Rating = A | Risk Rating = A | Risk Rating = B |
| Medium | Risk Rating = A | Risk Rating = B | Risk Rating = C |
| High | Risk Rating = B | Risk Rating = C | Risk Rating = C |

Таблиця 3: Матриця категорій ризику

Існують три можливі категорії ризику: A, B та C. («А» представляє виробничу дільницю з відносно низьким ризиком і «С» представляє виробничу дільницю з відносно високим ризиком).

5.1.5. Частина E таблиці інструмента управління ризиком для якості – Періодичність інспектування

Частина E – тут використовується категорія ризику з частини D для отримання та документування рекомендованої періодичності регулярних інспекцій на виробничій дільниці.

• Виробничі дільниці з категорію ризику «А» мають як мінімум одну оцінку низького ризику стосовно внутрішнього ризику чи ризику порушення вимог. Під час проведення програм регулярних інспекцій такі виробничі дільниці можуть інспектуватись зі скороченою періодичністю, наприклад, із періодичністю менше ніж раз на два роки (наприклад, одна інспекція кожні 2,5 роки);

• Виробничі дільниці з категорією ризику "С" мають як мінімум одну оцінку високого ризику стосовно внутрішнього ризику чи ризику порушення вимог. Під час проведення програм регулярних інспекцій такі виробничі дільниці можуть інспектуватись із підвищеною періодичністю, наприклад, як мінімум щорічно чи навіть частіше;

• Виробничі дільниці з категорією ризику «В» знаходяться поміж ними, і протягом проведення програм регулярних інспекцій такі виробничі дільниці можуть інспектуватись із середньою періодичністю, наприклад, у проміжок між 12 та 24 місяцями.

У нижченаведеній таблиці зображений один можливий спосіб призначення періодичності інспектування на основі категорії ризику. Можуть застосовуватись також інші підходи.

|  |  |
| --- | --- |
| Категорія ризику | Рекомендована періодичність інспектування |
| А | Скорочена періодичність, від 2 до 3 років |
| В | Середня періодичність, від 1 до 2 років |
| С | Підвищена періодичність, < 1 року |

|  |  |
| --- | --- |
| Risk Rating | Suggested Inspection Frequency |
| A | Reduced Frequency, 2 to 3 yrs |
| B | Moderate Frequency, 1 to 2 yrs |
| C | Increased Frequency, < 1 yr |

Таблиця 4: Рекомендована періодичність інспекцій для кожної категорії ризику

Примітка 1: Вищенаведена матриця категорій ризику призначена для того, щоб жодній виробничій дільниці зі ступенем високого внутрішнього ризику чи високого ризику порушення вимог не було призначено скорочену періодичність інспектування. Це пов'язано з тим, що вважається доцільним проводити політику інспектування всіх виробничих дільниць зі ступенем високого внутрішнього ризику чи високого ризику порушення вимог як мінімум кожні два роки під час здійснення програм регулярного інспектування. Однак, коли сайту присвоєно ступінь високого ризику порушення вимог, як вказано вище в розділі 7.1.3, на виробничій дільниці може вимагатись проведення нерегулярної інспекції за наявності обґрунтованих підстав, і це може мати можливий вплив на застосування цього інструмента у такий час. Для отримання подальшої інформації див. розділ 7.1.3.

Примітка 2: Необхідно відмітити, що періодичність інспектування, зображена у вищенаведеній таблиці 4, представлена у вираженні інтервалів часового діапазону, а не абсолютних часових інтервалів.

• Наприклад, для виробничих дільниць із присвоєною категорією ризику "В" часовий діапазон періодичності інспектування встановлюється на 1-2 роки; це не абсолютні 2 роки;

• Фактична періодичність інспектування, що призначена виробничій дільниці в межах будь-якої категорії ризику (A, B чи C), повинна відображати кількість та тип невідповідностей, що були виявлені протягом останньої інспекції;

• Наприклад, якщо двом виробничим дільницям присвоєно категорію ризику B, однак, якщо на одній виробничій дільниці результат останньої інспекції гірший за іншу виробничу дільницю (наприклад, п’ять суттєвих невідповідностей у порівнянні з однією суттєвою невідповідністю) точна періодичність інспектування, призначена першій виробничій дільниці, повинна, як правило, бути у більш обмежувальному кінці часового діапазону (тобто періодичність інспекції ближче до одного року ніж до двох років);

• Крім того, періодичність інспектування, призначена виробничим дільницям з однаковими категоріями ризику може враховувати окремі оцінки внутрішнього ризику та ризику порушення вимог. Наприклад, коли виробнича дільниця має високий внутрішній ризик і високий ризик порушення вимог, що призведе до отримання категорії загального ризику С, призначена періодичність інспектування (наприклад, 9 місяців) може бути вищою за періодичність виробничої дільниці з високим внутрішнім ризиком, але середнім ризиком порушення вимог, що також призводить до отримання категорії загального ризику С;

Примітка 3: В деяких випадках інспектор(и), який(і) востаннє інспектував(ли) виробничу дільницю, може(уть) не погодитись з періодичністю інспектування, що призначається виробничій дільниці із застосуванням цієї методології.

• Якщо це трапляється, і інспектор(и) вважають, що виробничій дільниці слід призначити іншу періодичність інспектування, причини цього повинні бути офіційно задокументовані. Фактори, що можуть тут бути корисними для розгляду:

- Надійність системи управління якістю, в тому числі її підхід до управління ризиком для якості;

- Загальна історія відповідності виробничої дільниці вимогам GMP з урахуванням повторюваних випадків невідповідності вимогам і нездатність усунути у належний спосіб невідповідності після інспекцій;

- Суттєва нездатність до усунення колишніх невідповідностей GMP.

• Визнання, що результати роботи з управління ризиком для якості можуть бути суб’єктивними і ненадійними, погляди інспектора можуть видозмінити періодичність інспектування, що призначається цією методологією;

• Однак, кожен інспекційний орган може захотіти ухвалити свій власний підхід при виникненні подібних ситуацій, і такі підходи можуть відрізнятись від представлених вище.

5.1.6. Частина F таблиці інструмента управління ризиком для якості – Обсяг інспекції

Частина F – тут документується рекомендований обсяг наступної регулярної інспекції. Ця частина повинна бути заповнена негайно після проведення інспекції чи після видачі звіту про інспекцію, і бажано одночасно з попередніми розділами.

В частині F необхідно заповнити чотири наступні розділи:

• Необхідний фокус та глибина наступної регулярної інспекції виробничої дільниці;

• Необхідна тривалість наступної регулярної інспекції виробничої дільниці;

• Необхідна кількість інспекторів, що мають бути призначені на наступну регулярну інспекцію виробничої дільниці;

• Чи вимагатиметься будь-яка спеціальна компетенція чи знання в інспекційний групі при проведенні наступної регулярної інспекції виробничої дільниці.

Після заповнення частин E та F у таблиці будуть задокументовані рекомендована періодичність та обсяг наступної регулярної інспекції. Очікується, що персонал, що займається плануванням інспекції у відповідному фармацевтичному інспекційному органі GMP, може потім використовувати цю інформацію при плануванні програми регулярних інспекцій для виробничих дільниць, що знаходяться під їх контролем.

5.1.7. Частина G таблиці інструмента управління ризиком для якості – Хто і коли

Частина G – тут документуються імена осіб, що закінчили тренування з управління ризиком для якості, а також фіксується підпис (і дата) особи, що заповнила бланк таблиці.

5.2. Огляд та актуалізація тренувань з управління ризиком для якості за необхідності

Результати тренувань з управління ризиком для якості, що були проведені за допомогою цієї методології, повинні переглядатись, коли інспекційний орган отримує нову інформацію, що може змінити профіль ризиків виробничої дільниці.

• Така нова інформація може з’явитись на підставі випадків дефектів якості, відкликань, результатів досліджень нагляду за ринком, даних оцінювання, розслідувань примусового виконання, змін виробничої дільниці, тощо;

• Крім того, зміни до реєстраційного посвідчення чи ліцензії на виробництво можуть означати, що діяльність виробничої дільниці повинна бути розширена чи суттєво змінена. Наприклад, зміна до реєстраційного посвідчення/ліцензії на виробництво для переходу зі скляних до пластикових ампул як первинного пакувального компоненту для продукту може вимагати впровадження технології продувки/наповнення/запаювання на виробничій дільниці. Такі зміни до реєстраційного посвідчення/ліцензії на виробництво можуть змінити складність чи критичність у зв'язку з виробничою дільницею, і для цілей цієї методології такі зміни можуть вважатись новою інформацією про виробничу дільницю;

• Суттєві зміни в кількості персоналу на виробничій дільниці також корисно враховувати з точки зору ризику протягом етапів перегляду, оскільки такі зміни можуть вказувати на зміну складності виробничої дільниці, таким чином можливо впливаючи на внутрішній ризик, чи вони можуть означати, що менше ресурсів ЗЯ є в наявності на виробничій дільниці, що може у подальшому призвести до проблем з відповідністю вимогам;

• Також звіт компанії з діями у відповідь після останнього інспекційного звіту повинен вважатись новою інформацією і є корисним для перегляду під час цієї стадії застосування цієї методології.

Це пов'язано з тим, що інспектор, який здійснює огляд звіту компанії з діями у відповідь, може вирішити, що у наявності є специфічні аспекти, пов'язані з діями у відповідь, які мають точно супроводжуватись подальшими діями протягом наступної інспекції; таким чином, це може гарантувати розширення обсягу наступної регулярної інспекції.

Вищевказані типи нової інформації можуть забезпечувати не тільки зміну рекомендованого обсягу наступної регулярної інспекції, а також вимагати зміни рекомендованої періодичності наступної регулярної інспекції. На розсуд кожного окремого інспекційного органу залишається врегулювати, як повинно бути актуалізовано тренування з управління ризиком для якості щодо кожної окремої виробничої дільниці після отримання нової інформації про таку виробничу дільницю.

Рекомендується проводити офіційний періодичний перегляд таких тренувань з управління ризиком для якості.

**6. Лист контролю редакцій**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Дата | № версії | Причини редакції |
|  |  |  |
|  |  |  |

**Додаток 1:** Відомість, що застосовується з цим інструментом управління ризиком для якості

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **ЧАСТИНА A – Попередня інформація про виробничу дільницю** | | | | |
| Назва виробничої дільниці | |  | | |
| Адреса виробничої дільниці | |  | | |
| Номер ліцензії (за наявності) | |  | | |
| Виробник ГП чи АФІ? | |  | | |
| Дата останньої інспекції | |  | | |
| Ім’я колишнього  ведучого інспектора | |  | | |
| **ЧАСТИНА B – Внутрішній ризик, пов'язаний з виробничою дільницею** | | | | |
| Фактор ризику | Оцінка ризику | | Матриця для розрахунку внутрішнього ризику | | |
| Складність виробничої дільниці, її процесів і продукції вважається: | **1 2 3**  **Потрібне обвести** | | |  |  |  |  | | --- | --- | --- | --- | |  | **Критичність** | | | | **Складність** | **1** | **2** | **3** | | **1** | 1  (Низька) | 2  (Низька) | 3 (Середня.) | | **2** | 2  (Низька) | 4 (Середня) | 6  (Висока) | | **3** | 3  (Середня) | 6  (Висока) | 9  (Висока) |   Використовуйте вищенаведену матрицю та вкажіть внутрішній ризик, пов’язаний з виробничою дільницею, нижче:  **Низький □ Середній □ Високий □** | | |
| Критичність продукції, що виробляється виробничою дільницею, чи критичність аналітичного дослідження чи іншої пропонованої послуги, що надається виробничою дільницею, вважається: | **1 2 3**  **Потрібне обвести** | |
| **ЧАСТИНА C –Ризик, пов'язаний з відповідністю вимогам, на підставі останньої інспекції** | | | | |
| **Ризик порушення вимог**, визначений на підставі останнього профілю ризиків виробничої дільниці, є наступним: | **Низький □**  **Середній □**  **Високий □** | | | - Відсутні суттєві чи критичні невідповідності  - Від 1 до 5 суттєвих невідповідностей: кількість суттєвих невідповідностей =  - 1 чи більше критичних невідповідностей чи більше 5 суттєвих невідповідностей  (Примітка: Відрегулюйте за необхідності) |
| **ЧАСТИНА D – Категорія ризику, присвоєна виробничій дільниці** | | | | |
| Заповніть матрицю нижче шляхом поєднання оцінки внутрішнього ризику та ризику, пов’язаного з відповідністю вимогам, для визначення **категорії ризику** для виробничої дільниці.   |  |  |  |  | | --- | --- | --- | --- | |  | **Внутрішній ризик** | | | | **Ризик порушення вимог** | **Низький** | **Середній** | **Високий** | | **Низький** | Категорія ризику = A | Категорія ризику = A | Категорія ризику = B | | **Середній** | Категорія ризику = A | Категорія ризику = B | Категорія ризику = C | | **Високий** | Категорія ризику = B | Категорія ризику = C | Категорія ризику = C |   **Категорія ризику, пов’язана з виробничою дільницею: A □ B □ C □** | | | | |
| **ЧАСТИНА E – Рекомендована періодичність регулярних інспекцій на виробничій дільниці** | | | | |
| |  |  | | --- | --- | | A | Скорочена період., від 2 до 3 років | | B | Середня період., від 1 до 2 років | | C | Підвищена період., < 1 року | | Із використанням категорії ризику  1) розрахункова дата повторного інспектування (Прохання актуалізувати в EudraGMDP): …………………………  2) відкладення повторного інспектування на основі Додатку 4: макс.…………………………………….(місяці/роки)  3) дата наступної інспекції наглядового органа (Прохання актуалізувати в EudraGMDP): …………………………………… | | | |
| ЧАСТИНА F – Рекомендований обсяг наступної регулярної інспекції  Примітка: Ця частина повинна проходити періодичну актуалізацію в разі отримання нової інформації про виробничу дільницю перед наступною регулярною інспекцією, що може бути підставою для зміни категорії ризику і обсягу такої інспекції.  Наприклад, може бути отримана інформація про дефекти якості, відкликання, результати досліджень нагляду за ринком, розслідування примусового виконання, а також інші показники невідповідності вимогам, як наприклад, неможливість внесення зміни до реєстраційного посвідчення, що може вимагати зміни обсягу наступної інспекції. Інформація може також стосуватись суттєвих змін на виробничій дільниці (на що можливо вказує заява на внесення зміни до реєстраційного посвідчення чи ліцензії на виробництво), і це може бути підставою для зміни обсягу. | | | | |
| Справа задокументуйте рекомендований фокус та глибину наступної регулярної інспекції.  Примітка: Слід взяти до уваги наступне:  • Сфери, в яких були виявлені невідповідності протягом останньої інспекції на виробничій дільниці, зокрема суттєві та критичні невідповідності;  • Сфери, що не проходили інспектування (чи що не проходили детальне інспектування) протягом останньої інспекції на виробничій дільниці;  • Сфери, що вважались недостатньо забезпеченими ресурсами протягом останньої інспекції;  • Заплановані зміни на виробничій дільниці, що можуть змінити категорії ризику складності чи критичності, пов’язані із виробничою дільницею  • Будь-яка інша сфера, що, на думку інспектора, вимагає огляду протягом наступної інспекції. | | | |  |
| Справа задокументуйте необхідну тривалість наступної регулярної інспекції: | | | |  |
| Справа задокументуйте необхідну кількість інспекторів, що повинні бути призначені на наступну регулярну інспекцію: | | | |  |
| Справа задокументуйте будь-яку спеціальну компетенцію чи знання, володіння якими вимагатиметься від інспекційної групи при проведенні наступної регулярної інспекції: | | | |  |
| ЧАСТИНА G – Підписи та дати | | | | |
| Внесіть імена осіб, що пройшли це тренування з управління ризиком для якості, і поставте підпис та дату заповнення цієї форми:  Ім’я: \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_ Ім’я: \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_  Ім’я: \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_ Ім’я: \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_  Підписано: \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_ Дата: \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_ | | | | |

**Додаток 2:** Керівництво з методів оцінювання факторів внутрішнього ризику

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **№** | **Фактор внутрішнього ризику і механізм його оцінювання** | |
| 1 | | **Складність**  **Це стосується складності виробничої дільниці, її процесів та продукції**  (Примітка: досьє виробничої дільниці (за наявності) і звіт з останньої інспекції GMP можуть бути корисними джерелами інформації, на підставі якої присвоюється оцінка складності.)  Існують три можливі оцінки: 1, 2 і 3.  Відомо, що виробничі дільниці з оцінкою фактора низького ризику в цій сфері мають низький рівень складності планування виробничої дільниці, її продукції та процесів. При оцінюванні фактору ризику корисно розглянути наступне:  Загальними, але вживаними показниками **складності виробничої дільниці** є:  • Розмір виробничої дільниці - великі виробничі дільниці оцінюються як більш складні ніж менші за розмірами дільниці  • Кількість різних виробничих чи дистрибуційних процесів, що застосовуються на виробничій дільниці - більші кількості, як правило, обумовлюють більшу складність  • Рівень спеціалізації обладнання та приміщень (наприклад, установки повітряпідготовки), наявний на виробничій дільниці - виробничі дільниці з низьким рівнем спеціалізації вважаються складнішими за інші дільниці  • Кількість персоналу на виробничій дільниці - більші кількості, як правило, обумовлюють більшу складність  • Кількість комерційних ринків/країн, до яких виробнича дільниця здійснює постачання - більші кількості, як правило, обумовлюють більшу складність  • Кількість клієнтів, яких обслуговує виробнича дільниця - більші кількості, як правило, обумовлюють більшу складність  • Якщо виробнича дільниця є контрактним виробником чи контрактною лабораторією, вона вважається відносно складною  Загальними, але вживаними показниками **складності процесів** є:  • Стерильні та асептичні виробничі процеси завжди вважаються процесами високої складності.  • Операції з параметричного випуску - як правило, вважаються процесами високої складності.  • Кількість критичних етапів, що повинні бути під контролем в межах процесу - як правило, процеси з великою кількістю критичних етапів можуть вважатись складнішими процесами.  • Тип продукції, що виробляється - деякі типи продукції, наприклад, лікарські форми низької концентрації/сильнодіючі лікарські форми і лікарські форми з уповільненим вивільненням можуть бути складнішими з огляду виробництва ніж інші типи продукції (як наприклад, таблетки зі швидким вивільненням), і складність їх виробничого процесу повинна оцінюватись вище в такому випадку.  • Кількість типових операцій у нестерильному виробничому процесі - більші кількості, як правило, обумовлюють більшу складність.  • Операції з перепакування - перепакування вже запакованої серії може вважатись процесом від середньої до високої складності.  • Ступінь обробки чи переробки, що відбувається на виробничій дільниці: такі операції можуть додати складності процесу  • Біологічні процеси |
|  | | • Межі застосування дільницею договорів з субпідрядниками - суттєве використання контрактних виробників, зовнішніх торгових майданчиків чи контрактних лабораторій, як правило, обумовлює складність.  • У випадку з імпортерами складність імпорту, випуску серій і процесів дистрибуції продукції - інколи існуючі домовленості з імпорту можуть бути доволі складними.  Загальними, але вживаними показниками складності продукції є:  • Кількість компонентів, що складають будь-яку одну пачку продукту - більші кількості компонентів в пачці, як правило, обумовлюють більшу складність продукту. Наприклад, пачка ін’єкційного продукту може мати 4 компонента в своєму складі (флакон з ліофілізатом, флакон з розчинником, голка-перехідник і технічний листок-вкладиш, в той час, як пачка таблетованого продукту може містити блістерний стрип і листок-вкладиш з інформацією для пацієнтів всередині).  • Продукти, що вимагають спеціальних умов зберігання та дистрибуції: (наприклад, управління продуктами холодового ланцюга і швидкопсувними продуктами, як радіофармацевтичні препарати, може бути складним).  Порада: розглядаючи складність продукту, корисно уявити, що ви тримаєте пачку з продуктом у руці, і вам задають питання: "Які аспекти продукту дозволяють вважати його складним ?"  Керівництво з оцінювання:  Оцінку 1 присвоюють виробничим дільницям з низьким загальним рівнем складності. Оцінку 2 присвоюють дільницям з середнім загальним рівнем складності  Оцінку 3 присвоюють дільницям з високим загальним рівнем складності  Примітка: при присвоєнні загальної оцінки складності слід обрати оцінку (1, 2 чи 3), що найбільше відображає різні окремі оцінки складності, що були присвоєні складності дільниці, процесів та продукції. Це подібно до вирахування середнього значення з усіх окремих оцінок складності, що бути присвоєні.  У випадках, коли немає достатньо інформації чи знань про складність, що пов’язана з виробничою дільницею, її процесами та продукцією, слід присвоїти середню оцінку 2. |
| 2 | | Критичність:  Це стосується того, наскільки критичною є наявність продукції, що виробляється виробничою дільницею, з точки зору організації постачань чи наскільки критичними є послуги, що надаються дільницею. Прикладом критичної послуги, що надається дільницею, може бути послуга аналітичного дослідження, що надається кільком іншим компаніям.  (Примітка: досьє виробничої дільниці (за наявності) і звіт з останньої інспекції GMP можуть бути корисними джерелами інформації, на підставі якої присвоюється оцінка складності.)  Існують три можливі оцінки: 1, 2 і 3.  Керівництво з оцінювання:  Високу оцінку (3) присвоюють виробничим дільницям, що, як відомо, виробляють основні продукти чи надають основну послугу, що не є загальнодоступною в будь-яких інших місцях. |
|  | | • Це можуть бути виробничі дільниці, що є основним чи єдиним постачальником основного продукту (наприклад, важлива вакцина, критичний препарат крові, тощо). Примітка: вважається, що виконання ролі основного чи єдиного постачальника основного продукту не представляє будь-якого ризику для якості продукту; скоріше це представляє ризик для доступності продукту.  • Методи досліджень (і пов’язане обладнання), що використовуються цими виробничими дільницями, не можуть бути з легкістю чи швидко виконані чи використані іншими лабораторіями.  • Це можуть бути виробничі дільниці, що надають послуги контрактного виробництва чи дослідження ряду інших виробників, і збій у наданні таких послуг мав би значний вплив на доступність продукту.  • Низьку оцінку (1) присвоюють виробничим дільницям, що, як відомо, виробляють лише неосновні продукти чи відомі як дільниці, що не надають основних послуг.  • Це можуть бути виробничі дільниці, що не є єдиним постачальником будь-яких важливих продуктів (наприклад, важлива вакцина, критичний препарат крові, тощо).  • Методи досліджень (і пов’язане обладнання), що використовуються цими виробничими дільницями, не належать до таких, що не можуть з легкістю виконуватись чи використовуватись іншими лабораторіями.  • Це не виробничі дільниці, що надають послуги контрактного виробництва чи досліджень ряду інших виробників, де збій у наданні таких послуг мав би значний вплив на доступність продукту.  Середню оцінку (2) присвоюють виробничим дільницям, що знаходяться між цими вищенаведеними типами виробничих дільниць.  У випадках, коли немає достатньо інформації чи знань про критичність, що пов’язана з виробничою дільницею, її процесами та продукцією, слід присвоїти середню оцінку 2. |

**Додаток 3 – Часові витрати**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Класифікація виробничих дільниць або дільниць з імпорту відповідно до типу продукції / процесу | | Classification of manufacturing or importation sites according to the type of product/process | Загальна кількість днів інспектування / Overall inspection days |
| **1.1** | **Стерильні продукти** | **Sterile Products** |  |
|  | *1.1.1 Асептично виготовлені (перелік лікарських форм)*  1.1.1.1 Рідини в упаковках великого об’єму  1.1.1.2 Ліофілізати  1.1.1.3 М’які лікарські форми  1.1.1.4 Рідини в упаковках малого об’єму  1.1.1.5 Тверді лікарські форми та імплантати | *1.1.1 Aseptically prepared (list of dosage forms)*  1.1.1.1 Large volume liquids  1.1.1.2 Lyophilisates  1.1.1.3 Semi-solids  1.1.1.4 Small volume liquids  1.1.1.5 Solids and implants | **≥ 10** |
|  | *1.1.2 Продукти, що проходять фінішну стерилізацію (перелік лікарських форм)*  1.1.2.1 Рідини в упаковках великого об’єму  1.1.2.2 М’які лікарські форми  1.1.2.3 Рідини в упаковках малого об’єму  1.1.2.4 Тверді лікарські форми та імплантати | *1.1.2 Terminally sterilised (list of dosage forms)*  1.1.2.1 Large volume liquids  1.1.2.2 Semi-solids  1.1.2.3 Small volume liquids  1.1.2.4 Solids and implants | **≥ 8** |
|  | *1.1.3 Тільки сертифікація серії* | *1.1.3 Batch certification only* | **≥ 1** |
| **1.2** | **Нестерильні продукти** | **Non-sterile products** |  |
|  | *1.2.1 Нестерильні продукти (перелік лікарських форм)*  1.2.1.1 Капсули, тверді желатинові  1.2.1.2 Капсули, м’які желатинові  1.2.1.3 Жувальна гума  1.2.1.4 Імпрегновані матриці  1.2.1.5 Рідини для зовнішнього застосування  1.2.1.6 Рідини для внутрішнього застосування  1.2.1.7 Медичні гази  1.2.1.8 Інші тверді лікарські форми  1.2.1.9 Препарати під тиском  1.2.1.10 Джерела радіонуклідів  1.2.1.11 М’які лікарські форми  1.2.1.12 Супозиторії  1.2.1.13 Таблетки  1.2.1.14 Трансдермальні пластирі  1.2.1.15 Стоматологічні матеріали  1.2.1.16 Ветеринарні премікси | *1.2.1 Non-sterile products (list of dosage forms)*  1.2.1.1 Capsules, hard shell  1.2.1.2 Capsules, soft shell  1.2.1.3 Chewing gums  1.2.1.4 Impregnated matrices  1.2.1.5 Liquids for external use  1.2.1.6 Liquids for internal use  1.2.1.7 Medicinal gases  1.2.1.8 Other solid dosage forms  1.2.1.9 Pressurised preparations  1.2.1.10 Radionuclide generators  1.2.1.11 Semi-solids  1.2.1.12 Suppositories  1.2.1.13 Tablets  1.2.1.14 Transdermal patches  1.2.1.15 Intraruminal devices  1.2.1.16 Veterinary premixes | **≥ 4** |
|  | *1.2.2 Тільки сертифікація серії* | *1.2.2 Batch certification only* | **≥ 1** |
| **1.3** | **Біологічні лікарські засоби** | **Biological medicinal products** |  |
|  | *1.3.1 Біологічні лікарські засоби*  1.3.1.1 Препарати крові  1.3.1.2 Імунобіологічні препарати  1.3.1.3 Клітиннотерапевтичні препарати  1.3.1.4 Геннотерапевтичні препарати  1.3.1.5 Біотехнологічні препарати  1.3.1.6 Препарати, екстраговані з тканин людини або тварин | *1.3.1 Biological medicinal products*  1.3.1.1 Blood products  1.3.1.2 Immunological products  1.3.1.3 Cell therapy products  1.3.1.4 Gene therapy products  1.3.1.5 Biotechnology products  1.3.1.6 Human or animal extracted products | **≥ 7** |
|  | *1.3.2 Тільки сертифікація серії (перелік видів продукції)*  1.3.2.1 Препарати крові  1.3.2.2 Імунобіологічні препарати  1.3.2.3 Клітиннотерапевтичні препарати  1.3.2.4 Геннотерапевтичні препарати  1.3.2.5 Біотехнологічні препарати  1.3.2.6 Препарати, екстраговані з тканин людини або тварин | *1.3.2 Batch certification only (list of product types)*  1.3.2.1 Blood products  1.3.2.2 Immunological products  1.3.2.3 Cell therapy products  1.3.2.4 Gene therapy products  1.3.2.5 Biotechnology products  1.3.2.6 Human or animal extracted products | **≥ 1** |
| 1.4 | *Інші продукти або виробнича діяльність* | *Other products or manufacturing activity* |  |
|  | *1.4.1 Виробництво:*  *1.4.1.1 Продукти з рослинної сировини*  *1.4.1.2 Гомеопатичні продукти*  *1.4.1.3 Біологічно активні речовини* | *1.4.1 Manufacture of:*  *1.4.1.1 Herbal products*  *1.4.1.2 Homoeopathic products*  *1.4.1.3 Biological active starting materials* | **≥ 3** |
|  | *1.4.2 Стерилізація діючих речовин/допоміжних речовин/готової продукції:*  *1.4.2.1 Фільтрація*  *1.4.2.2 Сухожарова стерилізація*  *1.4.2.3 Парова стерилізація*  *1.4.2.4 Хімічна*  *1.4.2.5 Гамма-випромінювання*  *1.4.2.6 Електронне проміння* | *1.4.2 Sterilisation of active substances/excipients/finished product:*  *1.4.2.1 Filtration*  *1.4.2.2 Dry heat*  *1.4.2.3 Moist heat*  *1.4.2.4 Chemical*  *1.4.2.5 Gamma irradiation*  *1.4.2.6 Electron beam* | **≥ 2** |
| 1.5 | *Тільки пакування* | *Packaging only* |  |
|  | *1.5.1 Первинне пакування*  *1.5.1.1 Капсули, тверді желатинові*  *1.5.1.2 Капсули, м’які желатинові*  *1.5.1.3 Жувальна гума*  *1.5.1.4 Імпрегновані матриці*  *1.5.1.5 Рідини для зовнішнього застосування*  *1.5.1.6 Рідини для внутрішнього застосування*  *1.5.1.7 Медичні гази*  *1.5.1.8 Інші тверді лікарські форми*  *1.5.1.9 Препарати під тиском*  *1.5.1.10 Джерела радіонуклідів*  *1.5.1.11 М’які лікарські форми*  *1.5.1.12 Супозиторії*  *1.5.1.13 Таблетки*  *1.5.1.14 Трансдермальні пластирі*  *1.5.1.15 Стоматологічні матеріали*  *1.5.1.16 Ветеринарні премікси* | *1.5.1 Primary packing*  *1.5.1.1 Capsules, hard shell*  *1.5.1.2 Capsules, soft shell*  *1.5.1.3 Chewing gums*  *1.5.1.4 Impregnated matrices*  *1.5.1.5 Liquids for external use*  *1.5.1.6 Liquids for internal use*  *1.5.1.7 Medicinal gases*  *1.5.1.8 Other solid dosage forms*  *1.5.1.9 Pressurised preparations*  *1.5.1.10 Radionuclide generators*  *1.5.1.11 Semi-solids*  *1.5.1.12 Suppositories*  *1.5.1.13 Tablets*  *1.5.1.14 Transdermal patches*  *1.5.1.15 Intraruminal devices*  *1.5.1.16 Veterinary premixes* | **≥ 2** |
|  | *1.3.2 Вторинне пакування* | *1.3.2 Secondary packing* | **≥ 1** |
| 1.6 | *Випробування контролю якості* | *Quality control testing* |  |
|  | *1.6.1 Мікробіологічні: стерильність*  *1.6.2 Мікробіологічні: мікробіологічна чистота*  *1.6.3 Хімічні/фізичні*  *1.6.4 Біологічні* | *1.6.1 Microbiological: sterility*  *1.6.2 Microbiological: non-sterility*  *1.6.3 Chemical/Physical*  *1.6.4 Biological* | **≥2** |

Загальна кількість днів інспектування – це керівні значення, що включають необхідний час підготовки і звітування про інспекцію, а також відображають загальні витрати на персонал (наприклад, всього 10 днів інспектування дорівнює 2 інспекторам, що проводять інспектування протягом 5 днів, чи 4 інспекторам, що проводять інспектування протягом 2½ днів; час на підготовку та звітування включено).

**Додаток 4:** **Керівництво про відкладення повторного інспектування на підставі інформації про відповідність вимогам від надійного органа**

Кроки процедури:

1a. Оберіть виробничі дільниці на основі ризику порушення вимог, отриманого внаслідок останньої інспекції наглядового органа (згідно з додатком 1 частиною C і пунктом 5.1.3. процедури).

1b. Визначіть внутрішній ризик виробничої дільниці (згідно з додатком 1 частиною B і пунктом 5.1.2. процедури).

2. Запитайте інформацію про відповідність вимогам у надійного органа, що проводив інспектування виробничої дільниці з моменту останньої інспекції наглядового органа.

3. Оцініть інформацію про відповідність вимогам, отриману від надійного органа, для встановлення поточного ризику порушення вимог (аналогічно кроку 1a і пункту 5.3.1 процедури, на підставі чого може виникнути необхідність у переведенні невідповідностей, про які представлений звіт від надійного органа, до іншої категорії відповідно до визначень «критичного» та «суттєвого» ЄС.)

1. Відкладіть регулярне повторне інспектування наглядового органа відповідно до вищенаведеної таблиці і задокументуйте це в додатку 1 частині E.

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
|  | Крок 1a | Крок 1b |  | Крок 2 | Крок 3 | Крок 4 |
| **Сценарій** | Ризик порушення вимог після останньої інспекції | Внутрішній ризик | Категорія ризику | Запитайте інформацію про відповідність вимогам у надійного органа. | Поточний ризик порушення вимог | Відкладення повторного інспектування  (+ макс. років) |
| Внутрішня виробнича дільниця надійного органа, однак продукт НЕ входить до функціонального обсягу юридичної угоди | Низький | Високий | В | Низький | **+1** |
| Низький /середній | Середній | А/В | Середній | **+1** |
| Низький / середній | Середній |  | Низький | **+1,5** |
| Низький / середній | Низький | А | Середній | **+1,5** |
| Низький / середній | Низький |  | Низький | **+2** |
|  |  |  |  |  |  |
| Виробнича дільниця ТРЕТЬОЇ КРАЇНИ2, однак продукт в межах функціонального обсягу юридичної угоди | Низький / середній | Середній | А/В | Середній | **+1** |
| Низький / середній | Середній |  | Низький | **+1,5** |
| Низький / середній | Низький | А | Середній | **+1,5** |
| Низький / середній | Низький |  | Низький | **+2** |
|  |  |  |  |  |  |
| Виробнича дільниця ТРЕТЬОЇ КРАЇНИ, і продукт НЕ входить до функціонального обсягу юридичної угоди, чи юридичної угоди немає в наявності | Низький / середній | Низький | А | Середній | **+1** |
| Низький / середній | Низький | Низький | **+1,5** |

2- Третя крана – країна за межами ЄС/

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| E:\Эксперт\Наталия\13 08 2014\72087_eu_flag_bw_lg.gif | **ЄВРОПЕЙСЬКА КОМІСІЯ**  **EUROPEAN COMMISSION**  ГЕНЕРАЛЬНИЙ ДИРЕКТОРАТ ОХОРОНИ ЗДОРОВ’Я ТА ЗАХИСТУ СПОЖИВАЧІВ / HEALTH & CONSUMER PROTECTION DIRECTORATE- GENERAL  Охорона здоров’я населення та оцінка ризиків в сфері лікарських засобів/  Public Health and Risk Assessment Pharmaceuticals | E:\Эксперт\Наталия\13 08 2014\emea-2010.jpg |

Процедури, пов’язані з проведенням інспекцій GMP

Порядок розгляду серйозної невідповідності вимогам GMP, що вимагає координованих заходів для захисту здоров’я населення та тварин

Європейське агентство лікарських засобів 2014 р.

1. **Принципи**

Всі інспекції GMP, які проводяться інспекційними службами будь-яких країн-членів, проводяться від імені всього Європейського Союзу. Звіт за результатами інспекції GMP повинен містити чіткий висновок стосовного того, чи відповідає виробник/імпортер принципам і настановам належної виробничої практики згідно із Директивою 93/2004/EC та/чи 91/412/EEC в тлумаченні, наведеному в настановах з GMP, опублікованих Європейською Комісією в Томі 4 Eudralex, чи ні.

Виявлення серйозної невідповідності вимогам GMP може мати наслідки не тільки для країни-члена, що проводить інспекцію, але й для інших, а можливо всіх країн-членів. Органи повинні прикласти зусиль для проведення оцінки наслідків для здоров’я населення чи тварин та по можливості узгодити загальні заходи до видачі заяви про невідповідність. Враховуючи зазначене, необхідний механізм, який забезпечить вжиття уніфікованих і скоординованих заходів для захисту здоров’я населення та/чи тварин по всій території Європейського Союзу. Захід, що вживається після виявлення будь-якої невідповідності, повинен бути пропорційним до рівня ризику, який становить невідповідність. Серйозна невідповідність у своєму значенні вимагає оперативного вжиття заходів для захисту здоров’я населення чи тварин.

Якщо інспекція виробника діючої речовини проводиться за запитом Європейської дирекції з якості лікарських засобів (EDQM) у зв’язку з сертифікатом відповідності монографіям Європейської Фармакопеї (Certification of Suitability to the monographs of the European Pharmacopoeia), інспекційні органи мають подвійну відповідальність щодо дотримання цієї процедури в частині повідомлення національним компетентним органам про серйозну невідповідність GMP та дотримання процедур, прийнятих EDQM для визначення наслідків стосовно відповідного(их) сертифікату(ів). Інспекційні органи повинні забезпечити дотримання скоординованого підходу.

Рекомендованим заходом за результатам інспекції виробника діючої речовини може бути тимчасове припинення дії або анулювання сертифікату відповідності монографіям Європейської Фармакопеї (CEP), тому в цій процедурі додатково розглянуте питання заходів, які мають бути вжиті у випадку повідомлення від EDQM про анулювання чи тимчасове припинення дії сертифікату на інших підставах, окрім серйозної невідповідності вимогам GMP, оскільки адміністративні заходи і наслідки схожі.

Незважаючи на те, що країни-члени мають право направляти іншим країнам-членам запити з обґрунтуванням причини для одержання звіту за результатами інспекції, орган, який проводить інспекцію, завдяки одержанню інформації із першоджерела, має кращу позицію для оцінки потенційного впливу рівня виявленої невідповідності вимогам GMP та управління ризиками, які становить така невідповідність. Згідно з цією процедурою інспекційний орган, який виявляє серйозну невідповідність GMP, повинен рекомендувати відповідний захід після проведення оцінки ризиків в якості контролюючого органу, залучаючи інші органи, які поділяють відповідальність контролюючого органу в розробці рекомендацій, а також повідомити рекомендації всім іншим органам Європейського Союзу. Також може потребуватись повідомлення органам тих країн, з яким ЄС уклав відповідні угоди щодо GMP (наприклад, угоди про взаємне визнання).

В процедурі передбачена можливість проведення телеконференції, в ході якої органи, що одержують повідомлення про серйозну невідповідність GMP, зможуть одержати уточнення та підвередити відповідність рекомендованих заходів до їх впровадження.

Національні компетентні органи (НКО) повинні враховувати одержану інформацію про серйозну невідповідність GMP та надати затребувану інформацію, а також повинні дотримуватись рекомендованих заходів, якщо процедурою передбачено це, якщо національний компетентний орган не обґрунтує альтернативний захід з урахуванням специфічних національних питань, за умови, що такі альтернативні заходи не матимуть вплив на інші країни-члени.

Інспекційний орган, що готує звіт, повинен ввести інформацію про серйозну невідповідність GMP до бази даних EudraGMP, як описано в статті 111(6) Директиви 2001/83/EC (в поточній редакції) та статті 80 Директиви 2001/82/EC (в поточній редакції). У випадку серйозної невідповідності виробника діючої речовини вимогам GMP, якщо інспекцію проводять в контексті перевірки стосовно сертифікату CEP, мають бути прикладені всі зусилля, щоб введення остаточної заяви про невідповідність в базу даних EudraGMDP співвідносилось з остаточною публікацією EDQM будь-яких адміністративних заходів стосовно відповідних сертифікатів CEP.

Необхідно уникати непотрібних повідомлень про невідповідність для забезпечення ефективної роботи механізмів термінового повідомлення ЄС.

Стосовно адміністративних заходів країна-поручитель прямо чи опосередковано відповідно до виданих реєстраційних посвідчень бере на себе ініціативу щодо взаємного визнання / децентралізованих продуктів. У разі залучення декількох країн-поручителів необхідно дотримуватись скоординованого підходу відповідно до «Настанови найкращої практики щодо співробітництва між країнами-членами по відношенню до питань невідповідності вимогам GMP» Координаційної групи взаємного визнання та децентралізованих процедур стосовно лікарських засобів для застосування людиною (CMDh). Координаційну групу взаємного визнання та децентралізованих процедур стосовно лікарських засобів для застосування у ветеринарії (CMDv) залучають у випадку лікарських засобів для застосування у ветеринарії, хоча в цьому випадку відсутня настанова з найкращої практики.

Європейське агентство лікарських засобів бере на себе ініціативу та узгоджує заходи щодо продуктів, зареєстрованих за централізованою процедурою. Країни-члени повинні забезпечити, щоб на етапі оцінки або в ході впровадження заходів на національному рівні були залучені до обговорення їхні представники координаційних груп взаємного визнання та децентралізованих процедур стосовно лікарських засобів для застосування людиною / у ветеринарії або Комітету лікарських засобів для застосування людиною (CHMP) / Комітету лікарських засобів для застосування у ветеринарії (CVMP). Кожен національний компетентний орган несе відповідальність за реєстраційні посвідчення, які існують виключно на національному рівні, але можуть забажати перевести обговорення для спільної оцінки на рівні Координаційної групи взаємного визнання та децентралізованих процедур стосовно лікарських засобів для застосування людиною або Координаційної групи взаємного визнання та децентралізованих процедур стосовно лікарських засобів для застосування у ветеринарії згідно із зазначеною процедурою Координаційної групи взаємного визнання та децентралізованих процедур стосовно лікарських засобів для застосування людиною / у ветеринарії.

Невідповідність вимогам GMP може призвести до нестачі лікарського засобу, якщо буде прийнято рішення про необхідність заборони імпорту та/чи випуску серії або вилучення серій з ринку. Може виникнути необхідність перевести оцінку на рівень ЄС для захисту здоров’я населення чи тварин.

Метою цієї процедури є досягнення скоординованої і гармонізованої (по можливості) оцінки та адміністративних заходів для забезпечення максимальної ефективності та уникнення паралельних повних оглядів національного рівня в Європейській економічній зоні.

Є розуміння, що виробник може вважатись в цілому таким, що відповідає вимогам, навіть якщо існує певна ступінь невідповідності, щодо якої інспектор одержав задовільні підтвердження вирішення без вжиття заходів для захисту здоров’я населення або тварин.

**2. Термінологія**

2.1 У виконання цієї процедури серйозна невідповідність вимогам GMP – це невідповідність вимогам GMP, яка на думку інспекційного органу, що готує звіт, має такий характер, який вимагає вжиття проміжних адміністративних заходів для усунення потенційного ризику для здоров’я населення чи тварин, або коли можуть вимагатись безповоротні адміністративні заходи для заборони подальших постачань лікарського засобу.

Серйозна невідповідність вимогам GMP може також включати відхилення, встановлені за результатами підтвердження фальсифікації, зібраного інспекторами в ході проведення інспекції GMP.

2.2 У виконання цієї процедури термінові заходи можуть включати заборону виробництва чи імпорту, постачання або вилучення лікарських засобів, при цьому дія такого заходу може обмежуватись конкретними серіями, або тимчасове припинення терміну дії існуючої ліцензії на виробництво чи імпорт, але не обмежуються цим переліком.

2.3 У виконання цієї процедури безповоротні заходи можуть включати заходи, які орган вживає для вилучення або зміни існуючого реєстраційного посвідчення / ліцензії на виробництво чи імпорт або для відмови у видачі реєстраційного посвідчення / ліцензії на виробництво чи імпорт, але не обмежуються цим переліком.

**3. Сфера застосування**

3.1 Більшість інспекцій GMP виявляють певну ступінь невідповідностей, і навіть, якщо зазначається, що невідповідність є «суттєвою або зрідка «критичною», в деяких випадках може бути зроблений задовільний висновок, іноді із призначенням повторної перевірки, без вжиття адміністративного заходу. Ця процедура поширюється на ті випадки, коли рівень невідповідності є таким, що відповідний інспектор рекомендує вжиття адміністративного заходу для уникнення потенційного ризику для здоров’я населення / тварин, і рекомендацію ратифіковано відповідно до внутрішніх національних процедур. Ці процедури повинні містити вимогу дотримання термінів для забезпечення своєчасного розгляду питання серйозної невідповідності.

3.2 Ця процедура застосовується до всіх інспекцій GMP, за результатами якої виявлено серйозну невідповідність як на території юрисдикції наглядового органу, так і в третіх країнах, в тому числі до тих інспекцій, які проводяться за запитом виробника, імпортера, Європейської Комісії, Європейського агентства лікарських засобів (EMA) або Європейської дирекції з якості лікарських засобів (EDQM).

3.3 Виявлення серйозної невідповідності вимогам GMP у виробника діючої речовини за результатами інспекції у зв’язку із сертифікатом відповідності монографіям Європейської Фармакопеї (CEP) за запитом Європейської дирекції з якості лікарських засобів (EDQM) може призвести до прийняття дирекцією рішення про вжиття заходу по відношенню до сертифікату відповідності монографіям Європейської Фармакопеї (CEP), серед яких може бути тимчасове припинення дії сертифікату або його скасування. У випадку інспекції виробника діючої речовини, що проводиться за запитом Європейської дирекції з якості лікарських засобів (EDQM), в ході якої виявляється серйозна невідповідність, головний інспекційний орган повинен діяти узгоджено з дирекцією для забезпечення, щоб видача заяви про невідповідність відбулась одночасно з закінченням процедури скасування або тимчасового припинення терміну дії сертифікату відповідності монографіям Європейської Фармакопеї (CEP).

3.4 Окрім того, в процедурі розглянути випадки, коли Європейська дирекція з якості лікарських засобів анулює сертифікат відповідності монографіям Європейської Фармакопеї (CEP) з причин, які не стосуються результатів інспекції, при цьому належним чином необхідно вжити і узгодити вжиття непрямих заходів.

**4. Порядок видачі заяви про невідповідність вимогам GMP**

Обов’язково дотримуватись цієї процедури із дотриманням термінів, що є обґрунтованими з урахуванням потенційної загрози для здоров’я населення чи тварин, і якщо є свідчення про необхідність вжиття заходів для захисту здоров’я населення чи тварин, необхідно повідомляти про це компетентним органам згідно із цією процедурою.

Може виникнути необхідність видачі заяви про невідповідність без повної інформації в наявності, якщо ризик для здоров’я пацієнта вважається особливо серйозним.

4.1 Оформлення звіту за результатами інспекції та висновку про відповідність вимогам GMP

4.1.1 Оформлення короткого викладу результатів інспекції: критичні та суттєві невідповідності вимогам GMP

Сфера відповідальності: група інспекторів

Після інспекції GMP, за результатами якої робиться висновок про невідповідність вимогам GMP, група інспекторів повинна чітко довести до відома об’єкту інспекції про їхні занепокоєння. Не завжди є можливість оформлення звіту за результатами інспекції у такі терміни, що вимагаються для вжиття відповідних заходів для захисту здоров’я населення чи тварин, тому група інспекторів повинна скласти короткий виклад результатів інспекції з описом критичних та суттєвих невідопвідностей вимогам GMP.

Звіт за результатами інспекції може бути складений і затверджений в окремому порядку, і необхідно забезпечити можливість надання його за запитом від компетентних органів. Затверджений звіт повинен містити висновок, чи відповідає об’єкт інспекції принципам і вимогам GMP чи ні.

4.1.2 Аналіз огляду критичних та суттєвих результатів

Сфера відповідальності: головний інспекційний орган

Кожен національний компетентний орган повинен розробити внутрішню процедуру аналізу звітів за результатами інспекції, (проектів) заяв про невідповідність та оцінок ризиків з боку наглядового органу (див. п. 4.2.3), які складаються його власними інспекторами із рекомендаціями щодо адміністративних заходів, з метою прийняття рішення щодо затвердження запропонованих інспекторами заходів або розробки більш доцільного альтернативного заходу.

В цій внутрішній процедурі повинна бути врахована необхідність співпраці та узгоджень з іншими підрозділами відповідного органу (наприклад підрозділ контролю ринку, підрозділ фармацевтичної або клінічної експертизи) та з міжнародними партнерами, за необхідності, а також з правоохоронними органами у випадку, коли невідповідність стосується фальсифікації.

4.1.3 Оформлення рекомендацій за результатами оцінки

Сфера відповідальності: головний інспекційний орган

Будь-які рекомендації, зроблені органом, який повідомив про серйозну невідповідність вимогам GMP, повинні враховувати інтереси Європейського Союзу в цілому, незалежно від специфічних національних питань.

4.2. Попередня видача заяви про невідповідність та оцінки ризиків з боку наглядового органу

Сфера відповідальності: головний інспекційний орган

Якщо звіт за результатами інспекції містить висновок про те, що об’єкт інспекції не відповідає вимогам GMP, відповідний головний інспекційний орган повинен оформити проект заяви про невідповідність та оцінку ризиків з боку наглядового органу з представленням аргументів про вплив результатів інспекції на лікарські засоби, які, як відомо, перебувають в обігу на ринку, використовуються у клінічних випробуванням або проходять експертизу (з можливістю внесення змін після одержання додаткової інформації).

4.2.1. Зібрання інформації про лікарські засоби, що виробляються на дільниці

Сфера відповідальності: головний інспекційний орган

Наскільки це вбачається можливим, головний інспекційний орган, який проводив ту інспекції, в ході якої було виявлено невідповідність, повинен по можливості встановити наступні відомості:

a) Перелік країн-членів, на території яких знаходиться продукція, на які мають прямий вплив результати інспекції

b) Реєстраційні посвідчення, які пов’язані із ситуацією невідповідності, та по можливості країни-поручителі та компетентні органи, відповідальні за оформлення реєстраційних посвідчень.

b) Перелік інших наглядових органів в тих випадках, коли лікарські засоби або досліджувані лікарські засоби чи діючі речовини імпортуються на територію Європейського Союзу.

d) Щодо досліджуваних лікарських засобів необхідно встановити номер в базі EudraCT

Якщо серйозну невідповідність вимогам GMP виявлено у виробника чи імпортера досліджуваних лікарських засобів, в рекомендаціях головного інспекційного органу повинен бути врахований вплив на будь-які завершені чи поточні клінічні випробування.

Головний інспекційний орган, який проводив інспекцію, повинен залучити до цього процесу спонсора, а також виробника чи імпортера з метою визначення всіх випробувань, на які має вплив невідповідність.

e) Стосовно інспекцій виробників діючих речовин – перелік всіх діючих речовин, що були вироблені на дільниці, та/або будь-яких сертифікатів відповідності монографіям Європейської Фармакопеї (CEP), на які може вплинути невідповідність.

4.2.2. Оформлення проекту заяви про невідповідність

Сфера відповідальності: головний інспекційний орган

Орган видачі повинен підготувати проект заяви про невідповідність, використовуючи узгоджену форму ЄС.

Проект заяви про невідповідність повинен містити пояснення характеру будь-якого запропонованого заходу або вже вжитого заходу (якщо це обґрунтовано).

4.2.3. Розробка оцінки ризиків з боку наглядового органу

Сфера відповідальності: головний інспекційний орган

Оформлену інспекційним органом оцінку ризиків з боку наглядового органу необхідно до додати до проекту заяви про невідповідність.

В оцінці ризиків з боку наглядового органу необхідно оцінки критичні та суттєві невідповідності вимогам GMP, а також загальний ризик для якості продукції та її постачання, окрім того оцінка ризиків повинна містити рекомендації по доцільним заходів для зменшення ризику. До таких заходів можуть відноситись і) відкликання продукції/серій, випущених на ринок, іі) заборона імпорту та/чи постачання, а також/або ііі) адміністративні заходи по відношенню до виробничої ліцензії, реєстраційного посвідчення або сертифікату відповідності монографіям Європейської Фармакопеї (CEP), за необхідності.

Оцінка ризиків з боку наглядового органу повинна бути структурована наступним чином:

a) Вступ / огляд.

b) Основні зафіксовані результати інспекції, які можуть слугувати підставою для видачі заяви про невідповідність вимогам GMP.

c) Оцінка впливу основних результатів інспекції на відповідні лікарські засоби, а також чи необхідно застосовувати ці ризики ретроспективно по відношенню до дати заяви невідповідності чи раніше.

d) Рекомендації національного компетентного органу щодо проміжних термінових заходів та безповоротних адміністративних заходів, співставних з визначеними ризиками. Будь-які рекомендації по відношенню до реєстраційного посвідчення повинні мати сильну аргументацію та бути зіставними з рівнем ризику.

e) У випадку проведення інспекції виробника діючої речовини вплив на будь-яку іншу діючу речовину, що виготовлялась на тій же дільниці, а також необхідно розглянути питання по відношенню до сертифікату відповідності монографіям Європейської Фармакопеї (CEP).

f) Наслідки для постачання продукції на основі інформації, наявної в інспекційному органі.

Форма, яку необхідно використовувати для розробки оцінки ризиків з боку наглядового органу, представлена в Додатку 6.

4.2.4. Розсилка проекту заяви про невідповідність та оцінки ризиків з боку наглядового органу

Сфера відповідальності: головний інспекційний орган

В принципі необхідно уникати заходів окремої країни-члена в одноосібному порядку, якщо відсутнє обґрунтування цьому. Для сприяння скоординованим заходам на рівні Європейського Союзу до виконання будь-якого заходу необхідно розіслати проект заяви про невідповідність.

Проект заяви про невідповідність та оцінку ризиків з боку наглядового органу необхідно розсилати всім країнам-членам Європейської економічної зони через перелік розсилки швидкого оповіщення. У тому випадку, якщо інспекцію виробника діючої речовини проводять не за запитом Європейської дирекції з якості лікарських засобів (EDQM), але в ході цієї перевірку виявлено невідповідність, в перелік розсилки заяви про невідповідність необхідно включити також і дирекцію.

Головний інспекційний орган може звернутись до компетентних органів з проханням про надання додаткової інформації, а терміни, які вказуються у зверненні, повинні враховувати рівень ризику та обсяг інформації, яку необхідно зібрати. Національні компетентні органі повинні надати відповідь головному інспекційному органі у терміни, зазначені у зверненні, навіть, якщо відсутні очікування впливу.

4.2.5. Одержання та оцінка (проекту) заяви про невідповідність та оцінок ризиків з боку контролюючих органів

Сфера відповідальності: національні компетентні органи

Після одержання проекту заяви про невідповідність органи повинні перевірити, чи поширюється вплив на продукцію, що перебуває в обігу на їхній території, на яку були видані національні посвідчення, і чи не є вони країною-поручителем, що видав реєстраційне посвідчення, по відношенню до будь-якої продукції, що є предмет заяви, і якщо в заяві зазначена невірна інформація за необхідності компетентний орган повинен звернутись до інспекційного органу, що проводив інспекцію.

Країни-члени та регуляторні агенції-партнери, які одержали проект заяви про невідповідність та оцінку ризиків з боку наглядового органу, повинні зберігати конфіденційність документації та інформації, що міститься в заяві. На цьому етапі процесу не має впевненості, що будуть погоджені остаточні регуляторні заходи або заходи щодо обігу на ринку, а поширення інформації за межі мережі регуляторів становить ризик втрати узгодженості заходів, в результаті чого з’являється ризик для здоров’я населення та/чи тварин. Комунікація з виробничою дільницею повинна здійснюватись через головний інспекційний орган, а також по можливості необхідно відкласти комунікації з власниками реєстраційних посвідчень чи імпортерів щодо питань відповідності, доки не буде досягнути консенсус щодо скоординованого заходу по всьому ЄС.

Кожен національний компетентний орган повинен мати в наявності процедуру огляду та оцінки (проектів) заяв про невідповідність та оцінок ризиків з боку наглядового органу, переданих через систему швидкого оповіщення. Ця процедура повинна враховувати необхідність у співпраці та узгоджень з іншими підрозділами відповідного органу (наприклад підрозділ ліцензування продукції, підрозділ контролю ринку, підрозділ фармацевтичної або клінічної експертизи) та з міжнародними партнерами, за необхідності, а також з правоохоронцями чи національними правоохоронними органами у випадку, коли невідповідність стосується фальсифікації.

Процедура повинна забезпечувати, щоб інформацію, яку затребує інспекційний орган, можна було одержати і повернути, використовуючи частину В Додатку 6, у зазначені терміни.

У тих випадках, коли повідомлення про невідповідність має вплив на сертифікат відповідності монографіям Європейської Фармакопеї (CEP), Європейська дирекція з якості лікарських засобів (EDQM) проведе аналіз оцінки ризиків з боку наглядового органу і прийме рішення щодо необхідного заходу згідно із власною процедурою прийняття рішень.

4.3. Телеконференція

У формі повідомлення необхідно представити обґрунтування, чому не пропонується телеконференція.

Аспекти, які органи мають враховувати в питанні, коли проводити телеконференцію, та практичні питання організації телеконференції наведені в додатку до цієї процедури (Додатку 2).

4.3.1. Організація телеконференції

Сфера відповідальності: головний інспекційний орган

За необхідності в проекті повідомлення про невідповідність вимогам GMP необхідно надати контактний номер телефону із зазначенням запропонованого часу і дати телеконференції, до якої можуть долучитись всі відповідні країни-члени, і протягом якої може бути ратифікований скоординований захід.

До телеконференції необхідно запросити Європейську дирекцію з якості лікарських засобів (EDQM), якщо невідповідність стосується виробника діючої речовини, вказаного в сертифікаті відповідності монографіям Європейської Фармакопеї (CEP).

4.3.2. Долучення до телеконференції

Сфера відповідальності: національні компетентні органи

У разі організації телеконференції до неї має долучитись країна-член, на яку розповсюджується невідповідність, або країна-член, що є країною-поручителем, який видав реєстраційне посвідчення щодо невідповідного продукту. У тих випадках, коли не пропонується проведення телеконференції, органи-одержувачі заяви про невідповідність повинні по можливості вжити на своїй території заходів, що відповідають заходам, які були запропоновані чи були вже впроваджені органом, що повідомив про невідповідність.

Якщо запропоновані заходи включають зміни до реєстраційних посвідчень, керівництво у впровадженні такого заходу має взяти країна-поручитель, що видав посвідчення.

Метою телеконференції має стати узгодження та гармонізація, по можливості, оцінки та заходів для забезпечення максимальної ефективності та уникнення паралельних повних аналізів національного рівня на території Європейської економічної зони.

4.3.3. Повідомлення про результати телеконференції

Сфера відповідальності: головний інспекційний орган

Результати телеконференції, якщо вона була проведена, необхідно повідомити у наступному повідомленні в мережі регуляторів через систему швидкого оповіщення для підтвердження погодження рекомендованого у початковому повідомленні заходу або погодження іншого заходу ЄС.

4.4 Термінові заходи для захисту здоров’я населення та тварин

Після одержання проекту зави про невідповідність органи-одержувачі повинні провести перевірку на предмет наслідків для здоров’я населення та тварин та, за необхідності, адаптувати національні заходи.

4.4.1. Оцінення впливу заяви про невідповідність вимогам GMP на якість і безпеку серій, що перебувають на ринку або очікують випуску.

Сфера відповідальності: головний інспекційний орган

Головний інспекційний орган, що повідомив про серйозну невідповідність вимогам GMP, повинен представити рекомендації, чи потрібні термінові тимчасові заходи для охорони здоров’я населення та/чи тварин шляхом вилучення серій з комерційного обігу з використання в клінічних випробуваннях та/чи заборони подальшої дистрибуції та/чи імпорту відповідних серій. Головний інспекційний орган повинен по можливості оцінити вплив заяви про невідповідність вимогам GMP на якість і безпеку серій, що перебувають на ринку або очікують рішення про випуск. У разі неможливості проведення такої оцінки впливу у зв’язку із недостатністю інформації головний інспекційний орган повинен надати допомогу в цьому процесі, надавши більш детальну інформацію про виявлені невідповідності та потенційний глобальний вплив на продукцію.

Рекомендації щодо відкликання або заборону постачання необхідно обговорити разом з відповідними органами під час телеконференції. Наскільки це вбачається доцільним, необхідно досягнути і погодити гармонізований план дії ЄС і план-графік виконання. Існує розуміння, що в деяких випадках в різних країнах-членах необхідно впровадити різні заходи у зв’язку з критичністю лікарських засобів, що є предметом обговорення. Оцінку критичності лікарських засобів необхідно проводити відповідно до погоджених критеріїв (Додаток 3). Розбіжності в підході необхідно зафіксувати в протоколі телеконференції.

В тому випадку, коли в результаті впровадження запропонованих заходів у зв’язку з невідповідністю вимогам GMP виникне нестача запасів на рівні Європейського Союзу, необхідно розглянути питання ініціювання процедури, описаної в документі «План управління інцидентами в мережі регуляторів Європейського Союзу стосовно лікарських засобів для застосування людиною» або відповідну процедуру по відношенню до лікарських засобів для застосування у ветеринарії. Стосовно лікарських засобів для застосування людиною є додаткові настанови щодо того, коли необхідно перевести обговорення на рівень ЄС з метою погодження гармонізованої стратегії управління ризиками для захисту здоров’я населення (Додаток 4).

4.4.2. Прийняття рішення про швидке оповіщення

Сфера відповідальності: головний інспекційний орган

В тих випадках, коли вважається за необхідне вилучення з ринку продукції чи певних серій, головний інспекційний орган несе відповідальність за організацію швидкого оповіщення. Якщо в країнах-членах існує різний підхід до відкликання продукції, необхідно досягнути погодження щодо відповідальності за передачу початкового швидкого оповіщення.

Відкликання з ринку і швидкі оповіщення необхідно класифікувати і передавати згідно з процедурами Європейського Союзу.

4.4.3. Прийняття рішення про заборону постачання

Сфера відповідальності: наглядовий орган / компетентний орган

Може виникнути необхідність терміново заборонити імпорт і постачання шляхом ухвалення контролюючим органом відповідного заходу з боку.

4.5. Публікація заяви про невідповідність

4.5.1. Фіналізація і введення в базу даних EudraGMDP

Сфера відповідальності: головний інспекційний орган

Головний інспекційний орган фіналізує заяву про невідповідність та/або сертифікат GMP з обмеженнями (див. п. 4.5.3) і вводить її в базу даних EudraGMDP.

4.5.2. Вплив на інші відомості про виробничу дільницю в базі даних EudraGMDP

Сфера відповідальності: головний інспекційний орган

Існуючі дійсні сертифікати GMP із суперечливою інформацією будуть замінені, а отже мають бути анульовані відповідно до процедури ЄС щодо видачі та актуалізації сертифікатів відповідності вимогам GMP.

4.5.3. Внесення сертифікату відповідності вимогам GMP з обмеженнями в базу даних EUDRAGMDP

Сфера відповідальності: головний інспекційний орган

Якщо за результатами обговорення під час телеконференції буде погоджене рішення, що базується на ризику, дозволити подальший випуск і дистрибуцію серій критичної продукції із дільниці, що є предметом обговорення, може бути виданий сертифікат GMP з обмеженнями, а також заява про невідповідність.

В інших випадках, якщо невідповідність є частковою, наприклад, стосується тільки певної категорії лікарських форм, сертифікат GMP може бути переоформлений, але при цьому також можуть бути встановлені обмеження.

4.5.4. Повідомлення відповідних органів за місцем розташування виробника

Сфера відповідальності: головний інспекційний орган

У разі виявлення невідповідності вимогам GMP на виробничій дільниці в третій країні відповідний інспекційний орган повинен повідомити відповідні органи третьої країни про видачу заяви про невідповідність. При цьому інспекційний орган повинен сприяти налагодженню співпраці з відповідним органом третьої країни в сфері контролю за впровадженням коригувальних дій на виробничій дільниці.

Стосовно виробників діючих речовин в третіх країнах про видачу заяви про невідповідність необхідно повідомити відповідні органи третьої країни, використовуючи форму в Додатку 5. Необхідно просити від органу третьої країни анулювати будь-які попередньо видані письмові підтвердження відповідності АФІ, а також повідомити наглядовий орган ЄС, коли вважатиметься, що відповідність вимогам GMP ЄС була відновлена виробником. Враховуючи, що заява про невідповідність має пріоритет над письмовим підтвердженням, відновлення постачання на територію ЄС може відбутись тільки після повторної перевірки органом ЄС або агентством країни-партнера за угодою про взаємне визнання (якщо визнання результатів інспекцій в третіх країнах передбачено в угоді про взаємне визнання) із задовільним результатом.

4.5.5. Повідомлення партнерів за угодою про взаємне визнання

Сфера відповідальності: головний інспекційний орган

В контексті угоди про взаємне визнання партнери зобов’язані повідомляти одержувачів сертифікатів GMP, що були обмінені, про скасування сертифікатів у зв’язку із невідповідністю вимогам GMP. Це здійснюється автоматично в базі даних EudraGMDP

4.5.6. Повідомлення третіх країн

Сфера відповідальності: головний інспекційний орган

Треті країни, з якими Європейський Союз уклав угоду і яким був наданий доступ до бази даних EudraGMDP, будуть автоматично повідомлені про заяви про невідповідність, опубліковані в базі.

У випадку заяви про невідповідність, виданої за результатами інспекції виробника активних фармацевтичних інгредієнтів, який розташований на території ЄС, головний інспекційний орган повинен повідомити орган будь-якої третьої країни, до якої здійснює поставки цей виробник. Повідомлення може зазначати про те, що до бази даних EudraGMDP було завантажено заяву про невідповідність.

4.5.7. Внесення змін після публікації

Сфера відповідальності: головний інспекційний орган

Після дати публікації головний інспекційний орган має право вносити зміни до інформації про невідповідність, що була внесена у базу даних EudraGMDP, наприклад після одержання нової інформації. Заява про невідповідність із змінами має бути розіслана за переліком розсилки швидкого оповіщення, звертаючи увагу на ті розділи, в які були внесені зміни.

4.6. Нетермінові заходи для захисту здоров’я населення і тварин

Після одержання остаточної заяви про невідповідність органи-одержувачі повинні провести перевірку на предмет наслідків для здоров’я населення і тварин і за необхідності адаптувати національні заходи.

4.6.1. Оцінення і прийняття рішення щодо впливу заяви про невідповідність на реєстраційні посвідчення (заяви на видачу реєстраційного посвідчення)

Сфера відповідальності: Європейське агентство лікарських засобів EMA або країни-поручителі, що видали реєстраційне посвідчення (наряду з консультуванням з зацікавленими країнами-членами і обговоренням з Координаційною групою взаємного визнання та децентралізованих процедур стосовно лікарських засобів для застосування людей/у ветеринарії, за необхідності)

Оцінка впливу заяви про невідповідність на реєстраційні посвідчення (заяви на видачу реєстраційного посвідчення) повинна враховувати правову основу для видачі реєстраційного посвідчення, а також потенційний вплив на результати по будь-яким даним, поданим компетентному органу.

Будь-яке рішення про тимчасове припинення терміну дії реєстраційного посвідчення повинно супроводжуватись сильною аргументацією із врахуванням принципу пропорційності.

Стосовно оцінки впливу на реєстраційні посвідчення (заяви на видачу реєстраційного посвідчення), які проходять децентралізовану процедуру / процедуру взаємного визнання, країна-поручитель, що видає реєстраційне посвідчення, повинен взяти на себе ініціативу в забезпеченні дотримання рекомендацій органу, що повідомив про невідповідність.

Стосовно заходів, запропонованих щодо реєстраційних посвідчень (заяв на видачу реєстраційного посвідчення), які проходять децентралізовану процедуру / процедуру взаємного визнання, Координаційна група взаємного визнання та децентралізованих процедур стосовно лікарських засобів для застосування людиною / у ветеринарії може прийняти рішення про обговорення координування заходів на зустрічі відповідної групи перед їх впровадження.

Стосовно заходів проти реєстраційних посвідчень (заяв на видачу реєстраційного посвідчення), що проходять централізовану процедуру, Європейське агентство лікарських засобів має скоординувати оцінку через Комітет лікарських засобів для застосування людиною (CHMP) та/чи Комітет лікарських засобів для застосування у ветеринарії (CVMP)

Кожен національний компетентний орган несе відповідальність за реєстраційні посвідчення (заяви на видачу реєстраційного посвідчення), які існують виключно на національному рівні, але можуть звернутись для переведення обговорення на рівні ЄС шляхом направлення питання для подальшого обговорення в Координаційній групі взаємного визнання та децентралізованих процедур стосовно лікарських засобів для застосування людей / у ветеринарії.

Відповідні компетентні органи повинні прийняти рішення про необхідність тимчасового припинення терміну дії, анулювання чи внесення змін до реєстраційного посвідчення та/або щодо відмови у видачі реєстраційного посвідчення на підставі невідповідності вимогам GMP.

Автоматичне тимчасове припинення терміну дії реєстраційних посвідчень у зв’язку із невідповідністю виробничої дільниці, коли відсутня альтернативна виробнича дільниця з ліцензією, не завжди є найбільш доцільним підходом, оскільки у випадку тимчасового припинення виробничої діяльності, сам цей факт має слугувати основою для захисту здоров’я населення/тварин. У випадку тимчасового припинення або анулювання реєстраційного посвідчення в певній частині це не вплине на всі реєстраційні посвідчення, в яких зазначена ця дільниця. Захист здоров’я населення можливо організувати, видаливши тільки невідповідну дільницю, шляхом реєстрації зміни до реєстраційного посвідчення.

Країни-члени повинні інформувати Європейське агентство лікарських засобів у порядку, встановленому в статті 123 Директиви 2001/83/EC (з поправками) або статті 91 of Директиви 2001/82/EC (з поправками).

4.6.2. Оцінення та прийняття рішення про вплив заяви про невідповідність вимогам GMP на клінічні випробування

Сфера відповідальності: національні компетентні органи

Якщо захід може мати вплив на клінічні випробування, національні компетентні органи повинні долучити Групу сприяння клінічним випробуванням (Clinical Trial Facilitation Group (CTFG)).

Кожен національний компетентний орган, який видав дозвіл на проведення відповідного випробування, повинен провести оцінку впливу заяви про невідповідність вимогам GMP на якість і безпеку досліджуваного лікарського засобу, а в деяких випадках необхідно буде провести повторну оцінку результатів завершених випробувань.

Кожен національний компетентний орган, який видав дозвіл на проведення відповідного випробування, повинен прийняти рішення щодо необхідного рішення.

Якщо ухваленим рішенням є тимчасове призупинення чи повне припинення проведення клінічного випробування, кожен національний компетентний орган, який видав дозвіл на проведення відповідного випробування, повинен зробити відповідний запис в базі даних EudraCT.

4.6.3. Оцінення та прийняття рішення про вплив заяви про невідповідність вимогам GMP на сертифікати відповідності монографіям Європейської Фармакопеї (CEP)

Сфера відповідальності: Європейська дирекція з якості лікарських засобів (EDQM) У випадку, коли за запитом Європейської дирекції з якості лікарських засобів (EDQM) проводиться інспекція виробника діючої, в ході якої виявлено серйозну невідповідність, Європейська дирекція з якості лікарських засобів (EDQM) несе відповідальність за оцінку і прийняття рішення щодо впливу заяви про невідповідність вимогам GMP на сертифікат(и) відповідності монографіям Європейської Фармакопеї (CEP).

Головний інспекційний орган і Європейська дирекція з якості лікарських засобів (EDQM) повинні забезпечити, щоб публікація остаточної заяви про невідповідність вимогам GMP відбулась одночасно з видачою остаточного рішення спеціального комітету з питань дійсності сертифікату(ів) відповідності монографіям Європейської Фармакопеї (CEP) Європейської дирекції з якості лікарських засобів.

4.6.4. Оцінення і та прийняття рішення про вплив заяви про невідповідність вимогам GMP на ліцензію на виробництво / імпорт

Сфера відповідальності: наглядовий орган

Наглядові органи повинні провести оцінку питання, що потрібно призупинити (в повному обсязі чи в будь-якій частині), зареєструвати зміни чи анулювати ліцензії на виробництво / імпорт на підставі невідповідності вимогам GMP. Аналогічним чином може бути призупинений розгляд або видана відмова у видачі ліцензії на виробництво / імпорт.

Наглядовий орган приймає рішення щодо тимчасового припинення дії (в повному обсязі чи в будь-якій частині), реєстрації змін чи анулювання ліцензії на виробництво / імпорт на підставі невідповідності вимогам GMP.

Також наглядовий орган приймає рішення про подальше введення запису в базі даних EudraGMP.

Невідповідність вимогам GMP, виявлена у виробника діючої речовини, може свідчити про те, що власники ліцензії на виробництво, які використовують діючої речовину, що є предметом питання невідповідності, в якості вихідної сировини не виконали свої обов’язки, передбачені законодавством, і, таким чином, можуть бути вжиті заходи по відношенню до ліцензії на виробництво / імпорт або Q.P, що пов’язана з ліцензією.

4.6.5. Оцінення і та прийняття рішення про вплив тимчасового припинення дії або вилучення сертифікату відповідності монографіям Європейської Фармакопеї (CEP) на реєстраційне посвідчення (заяву на видачу реєстраційного посвідчення)

Сфера відповідальності: країни-поручителі, що видали реєстраційне посвідчення (наряду з консультуванням з зацікавленими країнами-членами і обговоренням з Координаційною групою взаємного визнання та децентралізованих процедур стосовно лікарських засобів для застосування людей/у ветеринарії, за необхідності), Європейське агентство лікарських засобів та/чи національні компетентні органи

У випадку тимчасового припинення чи вилучення сертифікату відповідності монографіям Європейської Фармакопеї (CEP) відповідні компетентні органи повинні оцінити підстави припинення чи вилучення та прийняти рішення про необхідність тимчасового припинення терміну дії, анулювання або реєстрації змін до реєстраційного посвідчення та/або відмову у видачі реєстраційного посвідчення на підставі припинення терміну дії чи вилучення сертифікату відповідності монографіям Європейської Фармакопеї (CEP) внаслідок заяви про невідповідність.

Відповідні компетентні органи повинні розглянути питання запиту щодо додання альтернативного виробника діючих речовин шляхом реєстрації зміни, якщо ще не було зареєстровано такого альтернативного виробника, при цьому невідповідний виробник діючої речовини повинен бути вилучений із зареєстрованого переліку виробників шляхом реєстрації зміни.

5. Тимчасове припинення або вилучення сертифікатів відповідності монографіям Європейської Фармакопеї (CEP) з причин, що не відносяться до GMP

Сертифікати відповідності монографіям Європейської Фармакопеї (CEP) можуть бути призупинені на тимчасовий термін або анульовані на підставах, що не пов’язані з інспекціями, наприклад недотримання критичних зобов’язань.

5.1. Повідомлення Європейської мережі регуляторів лікарських засобів

Сфера відповідальності: Європейська дирекція з якості лікарських засобів (EDQM)

У випадку анулювання сертифікату відповідності монографіям Європейської Фармакопеї (CEP) на підставах, не пов’язаних з GMP, Європейська дирекція з якості лікарських засобів (EDQM) повідомить всі національні компетентні органи з контактного переліку. В своєму повідомленні дирекція повинна чітко зазначити причини тимчасового припинення чи вилучення.

5.2. Оцінення впливу тимчасового припинення або вилучення сертифікатів відповідності монографіям Європейської Фармакопеї (CEP) на якість і безпеку серій, що перебувають на ринку

Сфера відповідальності: країна-поручитель, що видала реєстраційне посвідчення (наряду з консультуванням з зацікавленими країнами-членами і обговоренням з Координаційною групою взаємного визнання та децентралізованих процедур стосовно лікарських засобів для застосування людей/у ветеринарії, за необхідності) / Європейське агентство лікарських засобів / національні компетентні органи

Причинами вилучення чи тимчасового припинення сертифікату відповідності монографіям Європейської Фармакопеї (CEP), окрім невідповідність вимогам GMP, можуть бути відсутність можливості здійснювати виробництво відповідно до поточної монографії (тобто коли вводиться редакція монографії зі змінами), дія місцевих регуляторних обмежень, встановлених щодо виробника (наприклад обмеження в сфері охорони навколишнього середовища) або тимчасове припинення діяльності виробника на вимогу власника сертифікату відповідності монографіям Європейської Фармакопеї з комерційних причин, проте цей перелік не є вичерпним.

У випадку, коли вилучення чи тимчасове припинення сертифікату відповідності монографіям Європейської Фармакопеї (CEP) з причин, що не відносяться до невідповідності вимогам GMP, призводить до необхідності відкликання з ринку, відповідальність за оформлення швидкого оповіщення встановлюється наступним чином:

 Стосовно продукції, що підпала під вплив, які підпадають під децентралізовані процедури або процедури взаємного визнання – відповідальність покладається на країну-поручителя

 Стосовно продукції, зареєстрованої за централізованою процедурою, Європейське агентство лікарських засобів буде координувати це питання аналогічним чином, як встановлено для дефекту якості.

 Стосовно продукції, що реєструється з видачою тільки національного реєстраційного посвідчення, достатньо провести відкликання з ринку тільки на національному рівні.

5.3. Оцінення і прийняття рішення щодо впливу тимчасового припинення або вилучення сертифікату відповідності монографіям Європейської Фармакопеї (CEP) на реєстраційне посвідчення (заяву на видачу реєстраційного посвідчення)

Сфера відповідальності: країна-поручитель, що видала реєстраційне посвідчення (наряду з консультуванням з зацікавленими країнами-членами і обговоренням з Координаційною групою взаємного визнання та децентралізованих процедур стосовно лікарських засобів для застосування людей/у ветеринарії, за необхідності) / Європейське агентство лікарських засобів / національні компетентні органи

Після одержання повідомлення від Європейської дирекції з якості лікарських засобів (EDQM) кожен компетентний орган повинен встановити, чи видавав він національні реєстраційні посвідчення, які посилаються на сертифікати відповідності монографіям Європейської Фармакопеї (CEP), що є предметом повідомлення, а у відповідних випадках – чи представляє він країну-поручителя.

Європейське агентство лікарських засобів через наукові комітети проведе оцінку будь-якого впливу на продукцію, зареєстровану за централізованою процедурою, а також скоординує будь-які пов’язані з цим адміністративні заходи.

Країна-поручитель бере на себе ініціативу в пропонуванні заходу стосовно реєстраційних посвідчень, що підпадають під процедуру взаємного визнання або централізовану процедуру, та в організації консультування з CMS, при цьому рішення приймається на національному рівні. Відповідний компетентний орган повинен оцінити причини тимчасового припинення або вилучання та прийняти рішення про необхідність тимчасового припинення терміну дії, анулювання або реєстрації змін до реєстраційного посвідчення та/або відмови у видачі реєстраційного посвідчення на підставі тимчасового припинення або вилучення сертифікату відповідності монографіям Європейської Фармакопеї (CEP).

Відповідні компетентні органи повинні розглянути питання запиту щодо додання альтернативного виробника діючих речовин шляхом реєстрації зміни, якщо ще не було зареєстровано такого альтернативного виробника, при цьому невідповідний виробник діючої речовини, вказаний в сертифікаті СЕР, повинен бути вилучений шляхом реєстрації зміни.

Окремі національні компетентні органи повинні вживати заходів по відношенню до реєстраційного посвідчення в тих випадках, коли продукцію зареєстровано виключно для національного ринку.

6. Розбіжності

6.1 Розбіжності щодо результатів інспекції

Сфера відповідальності: національні компетентні органи

Спірні питання щодо результатів інспекції розглядаються у порядку, встановленому в ст. 122 Директиви 2001/83/EC (з поправками) або ст. 90 Директиви 2001/82/EC (з поправками).

В таких випадках відповідна країна-член на підставі ст. 122(3) Директиви 2001/83/EC або ст. 90 Директиви 2001/82/EC зобов’язаний проінформувати Європейське агентство лікарських засобів та Європейську Комісію.

6.2. Розбіжності щодо результатів оцінки впливу заяви невідповідності

Сфера відповідальності: національні компетентні органи

У виключних випадках, коли після належної оцінки специфічні національні фактори змінюють ризик таким чином, що погоджений на рівні ЄС захід по відношенню до реєстраційного посвідчення або швидке оповіщення в цілому не вважається таким, що слугує в інтересах здоров’я населення в будь-якій певній країні-члені, ця країна-член має право прийняти рішення про вжиття альтернативного заходу до заходу, запропонованого країною-членом, який ініціював цю процедуру, в тій мірі, що це не впливатиме на будь-яку іншу країну-член.

7. Нормативні посилання

Директива 2001/83/EC (з поправками), Частина XI «Нагляд і санкції», Частина XIII «Загальні положення»

Директива 2001/82/EC (з поправками), Частина VIII «Нагляд і санкції», Частина X «Загальні положення»

Регламент (Європейської Комісії) № 726/2004 (з поправками), Частина ІІ, Розділ 3 «Нагляд і штрафні санкції», Частина III, Розділ 2 «Нагляд і санкції»

8. Додатки

Додаток 1 – Блок-схема

Додаток 2 – Аспекти при розгляді часу скликання телеконференції головним інспекційним органом

Додаток 3 – Критерії класифікації критичних лікарських засобів, EMA/314762/2013

Додаток 4 – Дерево рішень про переведення з національного на загальноєвропейський рівень EMA/314722/2013

Додаток 5 – Форма для органів третіх країн, що видають письмові підтвердження

Додаток 6 – Оцінка ризиків з боку наглядового органу (Частина А / Частина В

Додаток 1

|  |  |
| --- | --- |
|  |  |
|  |  |
|  |  |

Додаток 2 – Аспекти при розгляді часу скликання телеконференції головним інспекційним органом

1. Вступ

Процедура Європейського Співтовариства щодо порядку розгляду серйозної невідповідності вимогам GMP або анулювання/тимчасового припинення дії сертифікатів відповідності монографіям Європейської Фармакопеї CEP, яка передбачає вжиття скоординованого адміністративного заходу, вимагає від головного інспекційного органу організувати телеконференції, щоб надати органам-одержувачам повідомлення про серйозну невідповідність вимогам GMP можливість одержати уточнення та підтвердити доцільність рекомендованих заходів до їх провадження на рівні Співтовариства.

Метою цього документа є представлення основних аспектів, які органи, що направляють повідомлення, та одержувачі повідомлення, які беруть участь в телеконференції, мають брати до уваги.

1.1 Час організації телеконференції

Телеконференція може бути призначена, якщо виробник чи імпортер лікарського засобу здійснює поставку цього засобу в декілька країн-членів Європейської економічної зони, і

• Оцінка ризиків з боку наглядового органу вказує на необхідність таких термінових проміжних заходів, як відкликання продукції з ринку.

• Оцінка ризиків з боку наглядового органу вказує на необхідність заборони імпорту чи подальшого постачання відповідного лікарського засобу.

• Оцінка ризиків з боку наглядового органу вказує на необхідність вжиття заходів по відношенню до ліцензій на виробництво/імпорт або реєстраційних посвідчень.

Аналогічні аспекти застосовуються в тих випадках, коли невідповідність стосується виробника активного фармацевтичного інгредієнта.

1.2. Практичні аспекти

Головний інспекційний орган повинен взяти на себе ведучу роль в організації та очолюванні телеконференції. Якщо мова йде про продукцію, зареєстровану за централізованою процедурою, головний інспекційний орган може погодитись на те, щоб організацію телеконференції здійснювало Європейське агентство лікарських засобів.

Орган, що видає повідомлення, повинен розіслати проект порядку денного і перелік учасників до проведення телеконференції. Кожен відповідний орган повинен забезпечити, щоб всі учасники були представлені головному інспекційному органу.

Головуючий повинен чітко зазначити і погодити з органами, які беруть участь в телеконференції, мету і завдання телеконференції, а також повинен чітко резюмувати основні рішення, прийняті учасниками.

Головний інспекційний орган несе відповідальність за організацію ведення протоколу / таблиці дій телеконференції і його погодження з учасниками. Розсилка кінцевої версії протоколу / таблиці дій країнам-членам має відбутись протягом двох тижнів від дати телеконференції.

Додаток 3

**Критерії класифікації критичних лікарських засобів**

Нестача внаслідок невідповідності вимогам GMP / дефектів якості

1. Вступ

Невідповідність вимогам GMP / дефекти якості можуть призвести до нестачі препарату, якщо приймається рішення не видавати дозвіл на випуск серії або навіть вилучити серії з ринку. Хоча загалом такий захід, що базується на проблемах в сфері GMP / дефектах якості, є належною запобіжною практикою, але й можуть бути ситуації, коли вилучення препарату або відсутність дозволу на випуск може нанести пацієнту більшої шкоди, ніж рішення залишити препарат на ринку.

Класифікацію лікарського засобу як критичного для продукції, зареєстрованої за централізованою процедурою, має проводити Комітет лікарських засобів для застосування людиною (CHMP), а для іншої продукції – країни-члени, враховуючи наведені в цьому документі критерії та ситуації постачань на національному рівні.

На цей момент не існує гармонізованого підходу до такої класифікації, оскільки в різних країнах ситуації можуть бути різними. Продукція та/або їх альтернативи можуть бути в наявності, а можуть й бути відсутніми, і окрім того застосування лікарських засобів може залежати від національних переваг. Далі представлена пропозиція для більш гармонізованого способу класифікації лікарського засобу як «критичного».

Принципи, наведені в цьому документі, на розсуд країн-членів, можуть також застосовуватись до ситуацій нестачі, що виникають з інших причин.

***2. Критерії для класифікації***

При віднесенні препарату до критичного важливу роль мають два критерії: терапевтичне застосування і наявність альтернатив.

А. Терапевтичне застосування

Лікарський засіб є невід’ємною частиною лікування захворювання, яке становить загрозу для життя пацієнта або необоротно прогресує, або без якого пацієнту може бути нанесена серйозна шкода.

Це може відноситись до гострих ситуацій (наприклад ситуацій, що вимагають ургентного втручання) або до хронічних ситуацій / ведення стабільних станів чи захворювання зі смертельним наслідком, коли препарат продемонстрував здатність впливати на прогресування захворювання чи виживання.

В. Наявність альтернатив

Навіть якщо препарат застосовують у визначеній вище ситуації, його не буде класифіковано як критичний, якщо наявні йому альтернативи. Альтернативами можуть бути:

• Альтернативна виробнича дільниця, що виробляє аналогічний препарат; застереження: виробничі потужності та технічний і регуляторний час для переключення.

• Інший вміст діючої речовини / лікарська форма аналогічного препарату; застереження: лікарські форми мають бути придатними для застосування в особливих групах населення.

• Альтернативне дозування (менша доза/тимчасова перерва медикаментозного лікування) або обмеження прийому пацієнтами групи високого ризику; застереження: це може залежати від очікуваної тривалості.

**Додаток 4**

*Дерево рішень про переведення з національного на загальноєвропейський рівень*

Нестача внаслідок невідповідності вимогам GMP / дефектів якості

1. Вступ

Невідповідність вимогам GMP / дефекти якості можуть призвести до нестачі запасів лікарського засобу, якщо приймається рішення про необхідність заборони імпорту та/чи випуску серії або ж вилучення серій з ринку. Хоча загалом такий захід, що базується на проблемах в сфері GMP / дефектах якості, є належною запобіжною практикою, але на розсуд країн-членів, коли лікарські засоби зареєстровані на національному рівні, можуть виникнути ситуації, коли необхідно перевести обговорення на загальноєвропейський рівень для погодження гармонізованої стратегії управління ризиками з метою захисту здоров’я населення.

Принципи, наведені в цьому документі, на розсуд країн-членів, можуть також застосовуватись до ситуацій нестачі, що виникають з інших причин.

2. Постановка проблеми

Управління та контроль проблемних ситуацій з постачаннями, викликаних невідповідністю вимогам GMP / дефектами якості, можна здійснювати за допомогою плану управління інцидентами в мережі регуляторів Європейського Союзу стосовно лікарських засобів для застосування людиною.

На цей момент не розроблено стандартизованих критеріїв для визначення, чи необхідно ініціювати план управління інцидентами в мережі регуляторів Європейського Союзу стосовно лікарських засобів для застосування людиною по відношенню до нестачі запасів у зв’язку з невідповідністю вимогам GMP / дефектами якості.

В цьому документі представлено дерево прийняття рішень, яке допоможе у прийнятті рішення щодо того, коли необхідно здійснити переведення на загальноєвропейський рівень.

3. Дерево прийняття рішення

3.1 Переведення на загальноєвропейський рівень не вимагається в наступних випадках:

a. Нестача запасів обмежена тільки нестачею в одній окремій країні-члені (хоча необхідно відмітити, що ця ситуація може з часом змінитись);

b. Тривалість нестачі обмежена в часі і з клінічної точки зори не вважається релевантною (наприклад, якщо мова йде про вакцини, вакцинацію можна відтермінувати на декілька тижнів), хоча ця ситуація може з часом змінитись.

3.1 Питання переведення на загальноєвропейський рівень не може розглядатись в наступних випадках:

a. Препарат вважається критичним лікарським засобом в країні-члені, і є підтвердження, які свідчать про те, що нестача запасів може мати негативний вплив на декілька країн-членів. Можлива ситуація, що між країнами-членами будуть відбуватись диференційовані постачання відповідної з точки зори GMP та невідповідної продукції;

b. Рішення залишити продукт з підозрюваним дефектом на ринку може мати ускладнення для безпеки (наприклад, коли не гарантується стерильність), що може вказувати на необхідність звернутись за консультацією на рівні ЄС щодо відповідних заходів з мінімізації ризиків, які необхідно вжити для видачі дозволу на продовження застосування препарату з підозрюваним дефектом;

c. Препарат, що є предметом розгляду, вважається некритичним, але є занепокоєння у зв’язку з критичністю невідповідності вимогам GMP / дефектів якості, які можуть мати негативний вплив на іншу продукцію на ринку ЄС;

d. Препарат вважається некритичним, але його нестача може мати вплив на здоров’я населення (наприклад у зв’язку з кількістю споживачів або характеристиками групи населення, до якої належать пацієнти).

Обговорення завжди повинно відбуватись на якомога найнижчому рівні і переводитись на подальше обговорення на загальноєвропейський рівень в тих випадках, коли визначений інтерес на рівні ЄС.

4. Заходи на загальноєвропейському рівні

Коли країна-член або декілька країн-членів прийняли рішення про необхідність переведення обговорення на рівень ЄС, при визначенні, який комітет агентства має взяти лідируючу роль в стратегії оцінки та комунікацій, необхідно дотримуватись наступних принципів. Пропонується передавати на аналіз Комітету лікарських засобів для застосування людиною (CHMP) питання нестачі, які стосуються продукції, що була зареєстрована за централізованою процедурою, а також питання нестачі, які стосуються і продукції, що була зареєстрована за централізованою процедурою, і іншої продукції. Якщо вплив може здійснюватись на декілька представників, головного представника призначає комітет. Якщо ситуація з нестачею стосується продукції, що була зареєстрована не за централізованою процедурою, країнам-членам слід переводити цю проблему Координаційній групи взаємного визнання та децентралізованих процедур стосовно лікарських засобів для застосування людиною для забезпечення гармонізованого реагування на рівні ЄС. Консультування з Комітетом оцінки ризиків в сфері фармаконагляду (PRAC) відбуватиметься за необхідності.

**Додаток 5**

Офіційний бланк національного компетентного органу.

«Письмове підтвердження» відповідності АФІ у значенні, наведеному в статті 46a(2)(b) Директиви 2001/83/EC

Компетентний орган [країни-члена ЄС] має інформує компетентний орган [третьої країни], що за результатами інспекції згідно зі ст. 111(7) Директиви 2001/83/EC

Назва підприємства: ………………………………………………………………………………

Адреса дільниці: ………………………………………………………………………………

………………………………………………………………………………

було встановлене як таке, що не відповідає стандартам GMP, еквівалентним тим, що викладені в Статті 47 Директиви 2001/83/EC.

Було видано заяву про серйозну невідповідність вимогам GMP, що додається до цього повідомлення.

Просимо, щоб [орган третьої країни] вилучив попередньо видані письмові підтвердження відповідності АФІ, які підпадають під предмет заяви про невідповідність вимогам GMP. Будемо вдячні, якщо [назва наглядового органу ЄС] буде проінформовано, коли буде вважатись, що виробник відновив відповідність, еквівалентну за рівнем GMP ЄС, що допоможе у визначенні часу для майбутньої повторної перевірки дільниці з боку ЄС.

Контактні дані для комунікацій з питання цієї заяви по серйозну невідповідність:

Реєстраційний номер інспекції:

……………………………………………………………………….

ПІБ відповідальної посадової особи наглядового органу ЄС:

……………………………………………………………………..

Адреса:

………………………………………………….………………….

Телефон:

……………………………………………………………….…….

Електронна адреса:

………………………………………………………….………….

**Додаток 6: Оцінка ризиків з боку наглядового органу**

Частина а: повідомлення від головного інспекційного органу

Видано (назва головного інспекційного органу):

Реєстраційний номер інспекції:

Назва та місцезнаходження виробника:

Вступ / короткий огляд:

Основні результати інспекції:

Лікарські засоби, що є предметом повідомлення (якщо відомі, перелік може бути змінений)

Оцінка впливу основних результатів інспекції на відповідні лікарські засоби:

Рекомендації головного інспекційного органу:

• Проміжні термінові заходи (за необхідності):

• Остаточні адміністративні заходи:

Наслідки для будь-якої іншої діючої речовини, виробленої на цій дільниці, / сертифікату відповідності монографіям Європейської Фармакопеї (CEP) (за наявності):

Наслідки для постачань продукції на основі інформації, наявної в головному інспекційному органі:

Інформація, затребувана у відповідної країни-члена:

Контактні дані для відповіді:

Термін надання відповіді:

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| E:\Эксперт\Наталия\13 08 2014\72087_eu_flag_bw_lg.gif | **ЄВРОПЕЙСЬКА КОМІСІЯ**  **EUROPEAN COMMISSION**  ГЕНЕРАЛЬНИЙ ДИРЕКТОРАТ ОХОРОНИ ЗДОРОВ’Я ТА ЗАХИСТУ СПОЖИВАЧІВ / HEALTH & CONSUMER PROTECTION DIRECTORATE- GENERAL  Охорона здоров’я населення та оцінка ризиків в сфері лікарських засобів/  Public Health and Risk Assessment Pharmaceuticals | E:\Эксперт\Наталия\13 08 2014\emea-2010.jpg |

Процедури, пов’язані з проведенням інспекцій GMP

**Процедура розгляду інформації про серйозну невідповідність вимогам GMP, одержаної від органів третіх країн або міжнародних організацій**

Зміст:

• Огляд

• Терміни

• Принципи

• Сфера застосування

• Процедури і обов’язки

**Процедура розгляду інформації про серйозну невідповідність вимогам GMP, одержаної від органів третіх країн або міжнародних організацій**

1. Огляд

1.1. Зведена процедура розгляду всіх обставин щодо інформації про серйозну невідповідність вимогам GMP, одержану від органів третіх країн та міжнародних організацій, є необхідною для забезпечення скоординованого підходу до потенційних ризиків для здоров’я населення/тварин. Інформація може стосуватись АФІ, готової продукції чи виробників досліджуваних лікарських засобів та/чи лабораторій контролю якості, розташованих в межах ЄС/ЄЕЗ чи третьої країни.

1.2. Цей документ доповнює процедуру у Збірці процедур Європейського Співтовариства (CoCP) для розгляду серйозної невідповідності вимогам GMP щодо отримання, розповсюдження та початкового оцінювання повідомлень про серйозну невідповідність вимогам GMP, що поступають від органів третьої країни (не ЄС, не партнерів угоди про взаємне визнання) чи міжнародних організацій (наприклад, ВООЗ).

1.3. Процедурою вимагається, щоб компетентні органи в межах ЄЕЗ, залучені до отримання та координації повідомлень про серйозну невідповідність вимогам GMP, вчасно розповсюджували відповідну інформацію серед всіх інших органів в Європейському Співтоваристві, для забезпечення підтвердження сфери застосування та впливу повідомлення, а також надання наступних рекомендацій для вжиття заходів.

1.4. Також може вимагатись обмін інформацією з органами тих країн, з якими Європейське Співтовариство має відповідні домовленості щодо GMP (наприклад, угода про взаємне визнання).

2. Терміни

2.1 Для цілей цієї процедури серйозна невідповідність вимогам GMP – це невідповідність вимогам GMP, що на думку звітуючого органу, має такий характер, який вимагає вжиття адміністративних заходів для усунення потенційного ризику для здоров’я населення/тварин. Слід відмітити, що органи третіх країн, що надають інформацію, можуть не розділяти таку ж думку.

3. Принципи

3.1 Повідомлення про серйозну невідповідність вимогам GMP, одержане від органів третьої країни або міжнародної організації, повинно оцінюватись для визначення впливу щодо лікарських засобів, що постачаються до Європейського Співтовариства. Існує можливість, що детально описані невідповідності вимогам GMP, визначені у повідомленні, можуть мати обмежений чи не мати впливу на продукцію ЄС, наприклад:

• у випадках, коли питання стосуються засобів чи продукції, що не задіяні до постачання у ЄС, чи;

• коли невідповідності вимогам не стосуються принципів та настанов GMP, як визначено відповідними Директивами і тлумачиться у Настанові з GMP, опублікованій Європейською комісією в Eudralex, том 4, чи;

• Якщо вплив встановлених невідповідностей вимогам, як тлумачиться у Настанові з GMP, опублікованій в Eudralex, том 4, не представляє значного ризику для якості чи безпеки продукції для постачання в ЄС.

Тому важливо якомога швидше після одержання первинного повідомлення визначити ступінь впливу на Європейське Співтовариство.

3.2 Заходи після повідомлення про будь-яку невідповідність вимогам повинні відповідати рівню ризику. Підтвердження серйозної невідповідності принципам та настановам GMP ЄС за визначенням вимагає вжиття адміністративних заходів. Повідомлення про невідповідності GMP, що не вимагають вжиття адміністративних заходів, повинні бути зафіксовані у відповідній моделі наглядового органу щодо ризикоорієнтованого планування інспекцій відповідно до Збірки процедур Європейського Співтовариства.

3.3 Повідомлення про серйозну невідповідність вимогам GMP може мати вплив не лише на країну-члена, що одержує повідомлення, а також на інших, можливо всіх, країн-членів. Тому важливим є механізм, що забезпечує послідовні скоординовані заходи в межах всього Європейського Співтовариства, навіть незважаючи на те, що остаточний результат може відрізнятись в залежності від специфічних національних факторів.

4. Сфера застосування

4.1 Ця процедура стосується одержання, розповсюдження та початкового оцінювання інформації у зв’язку з серйозною невідповідністю вимогам GMP, одержаної від органів третіх країн. Якщо після оцінювання повідомлення вважається, що характер та ступінь впливу невідповідності вимогам представляє потенційний ризик для здоров’я населення чи тварин, повинно бути розглянуто вжиття скоординованих адміністративних заходів, застосовних до ситуації, відповідно до детально описаного керівництва, наведеного у Збірці процедур Європейського Співтовариства. Процедури повинні вимагати дотримання графіків, що забезпечують вчасний розгляд серйозної невідповідності вимогам.

4.2 Ця процедура застосовується до всіх повідомлень про серйозні невідповідності вимогам GMP, виявлені органом третьої країни чи міжнародними організаціями на території наглядового органу ЄЕЗ чи в третіх країнах. Вона застосовується до інспекцій виробників діючих речовин, виробників чи імпортерів лікарських засобів, виробників чи імпортерів досліджуваних лікарських засобів, а також лабораторій контролю якості.

4.3 Ця процедура може також виконуватись з повідомленнями про серйозну невідповідність вимогам належної практики у випадку з людською кров’ю, компонентами крові чи тканинами у разі їх використання в якості вихідної сировини для лікарських засобів.

4.4 Про всі серйозні невідповідності вимогам GMP у зв'язку з виробниками діючих речовин та всіма типами виробників, розташованими у третіх країнах, необхідно повідомляти, навіть якщо відомо, що жодна інша країна-член на поточний момент не зацікавлена у такій інформації, оскільки у майбутньому наявність такої інформації може бути важливою для всіх країн-членів.

5. Процедура і обов’язки

5.1 Одержання повідомлення від органу третьої країни.

5.1.1 Країна-член, що одержує повідомлення від органу третьої країни у зв’язку з серйозною невідповідністю вимогам GMP у виробника, повинна забезпечити отримання достатньої інформації з метою проведення оцінки впливу на Європейське Співтовариство. Інформацію слід збирати за допомогою формату, наведеного в додатку 1. Інформація, що має бути зафіксована в цьому шаблоні, включає наступне:

• Контактні дані окремої контактної особи (ОКО) від органу, що надає повідомлення;

• Назва та адреса виробника;

• Окрема контактна особа для виробника;

• Інформація у зв’язку з продуктом;

− Для застосування людиною / для застосування у ветеринарії / досліджуваний лікарський засіб / АФІ / лише на експорт;

− Продукція / лікарські форми / будівлі / лінії, що підпали під вплив;

− Централізовані / децентралізовані / процедури взаємного визнання / національні реєстраційні посвідчення / продукція, що не регулюється реєстраційним посвідченням;

• Питання невідповідності вимогам;

− невідповідності вимогам GMP ЄС;

− невідповідності вимогам GMP третіх країн.

5.1.2 У країни-члена, що одержує первинне повідомлення, може виникнути необхідність у наданні запиту на отримання подальшої інформації від органу третьої країни, що надає повідомлення, чи виробничої дільниці, якої стосується таке повідомлення, з метою забезпечення, що вихідна інформація може бути валідована і що отримано достатньо інформації для можливості проведення оцінки впливу в усіх країнах-членах.

5.1.3 Якщо національний компетентний орган ЄС одержує від третьої країни повідомлення, що стосується виробника на її власній території, національний компетентний орган, що отримує повідомлення, вживатиме необхідних заходів. Якщо повідомлення стосується виробничої дільниці в іншій країні-члені ЄС, національний компетентний орган, що отримує повідомлення, направить інформацію, національному компетентному органу країни-члена, де розташована виробнича дільниця[[3]](#footnote-3).

5.1.4 Якщо повідомлення органу третьої країни стосується виробничої дільниці в третій країні, країна-член, що одержує первинне повідомлення про невідповідність вимогам несе відповідальність за розповсюдження цієї інформації серед всіх країн-членів ЄС і Європейського агентства лікарських засобів, використовуючи список окремих контактних осіб для швидкого оповіщення[[4]](#footnote-4).

5.1.5 Країни-члени можуть одержувати подальші доповнення до первинного повідомлення, коли додаткова інформація стає доступною. Такі доповнення повинні також розповсюджуватись з метою забезпечення безперервності інформаційного ланцюгу.

5.1.6 Кожен компетентний орган ЄС повинен мати внутрішню національну процедуру для розгляду цього типу інформації про невідповідність вимогам і визначення, чи існує будь-який потенційний вплив на продукцію на їх території. Інформація, що стосується такої продукції, повинна бути направлена країні-члену, що одержала первинне повідомлення для зіставлення, в тому числі інформація щодо критичності продукту (наприклад, частка ринку, а також визнана наявність терапевтичних альтернатив).

5.1.7 Країна-член, що одержала первинне повідомлення, несе відповідальність за організацію телеконференції з відповідними країнами-членами для прийняття рішення щодо керівництва та наступних кроків. Вибір координуючого компетентного органу буде базуватись на ієрархії факторів, таких як:

|  |  |
| --- | --- |
| **Тип продукції** | **Координатор** |
| Централізований продукт | Наглядовий орган буде керувати; Європейське агентство лікарських засобів буде координувати заходи. |
| Процедура взаємного визнання / децентралізована процедура визнання | Наглядовий орган / Країна-поручитель |
| Національний дозвіл | Країна-член, що надає дозвіл |
| Досліджуваний лікарський засіб | Країна-член, що надає дозвіл на проведення клінічного випробування |
| АФІ | Наглядовий орган виробничої дільниці АФІ / Координатор, відповідальний за тип продукту, що містить АФІ, що підпадає(ють) під вплив |

5.1.8 У випадках, коли немає координованих ЄС реєстраційних посвідчень, однак є різні національні дозволи, що впливають більше ніж на одну країну-члена, координуючий компетентний орган буде визначений на основі критичності продукту чи обсягу ринку. Слід також розглянути включення компетентних органів, що були раніше залучені до інспекцій GMP виробничої дільниці, оскільки орган, що проводив попередні інспекції, найбільше підходить для оцінювання потенційного впливу виявленого рівня невідповідності вимогам GMP

5.1.9 Контактні дані окремої контактної особи координуючого компетентного органу повинні бути надіслані органу третьої країни, що надає повідомлення, і виробничій дільниці, якої стосується таке повідомлення.

5.1.10 У випадку одержання додаткової інформації в ході процесу, який вказує, що зміна координуючого компетентного органу є відповідною (наприклад, завдяки додатковій інформації щодо продукції, що підпала під вплив), це повинно погоджуватись між первинним координатором і запропонованим новим координатором. Контактні дані нового координатора слід надіслати відповідним країнам-членам і контактним особам, переліченим в розділі 5.1.8 вище. Слід вжити заходів для забезпечення проведення зміни координатора тільки у випадках, коли це абсолютно необхідно, і про це слід чітко повідомляти з метою захисту від плутанини чи затримок в процесі оцінки.

5.1.11 Координуючий компетентний орган повинен продовжувати збір подальшої інформації та роз’яснення щодо детально описаних порушень, виявлених протягом інспекції, впливу на GMP ЄС та здоров’я населення/тварин. На цій стадії може вимагатись координація питань з власниками реєстраційних посвідчень (ВРП) з метою визначення потенційного впливу на забезпечення функціонування постачань. У випадках, коли продукт сертифікований для ринку власником ліцензії на виробництво та імпорт, який не є власником реєстраційного посвідчення, інформація повинна також бути одержана від уповноваженої особи. Після зіставлення детально описаної невідповідності вимогам GMP та інформації у зв’язку з продуктом, слід провести оцінку ризиків з метою визначення заходів, що мають бути вжиті. Подальше керівництво щодо адміністративних заходів, що наявні для розгляду, описане в Збірці процедур Європейського Співтовариства.

5.1.12 Необхідно розглянути питання щодо того, чи слід проводити інспекцію GMP ЄС до вжиття будь-яких адміністративних заходів, чи значимість повідомлених питань вимагає вжиття негайних заходів в інтересах здоров’я населення/тварин.

5.1.13 Якщо первинне розповсюдження інформації країною-членом, що отримала первинне повідомлення, вказує на те, що повідомлення про серйозну невідповідність вимогам GMP впливає більше ніж одну країну-члена, координуючий компетентний орган повинен надати контактний номер телефону разом із запропонованим часом та датою проведення телеконференції, до якої можуть приєднатись всі країни-члени, що зазнали впливу. Це сприятиме ратифікації запропонованих адміністративних заходів. Європейська дирекція з якості лікарських засобів повинна бути запрошена приєднатись до телеконференції у разі впливу на сертифікат відповідності статтям Європейської Фармакопеї

5.1.14 Координуючий компетентний орган буде відповідальним за передачу інформації щодо погоджених адміністративних заходів задіяним країнам-членам, що використовують шаблон, наведений в розділі «Форми, що використовуються регуляторними органами».

5.1.15 Обмін інформацією після проведення процедури повинен виконуватись, як зазначено в Збірці процедур Європейського Співтовариства. Інспекція GMP ЄС повинна проводитись з метою перевірки повідомлення про невідповідності вимогам від третьої країни до розгляду питання про видачу звіту про серйозну невідповідність вимогам GMP. У випадках, коли це не можливо у зв’язку з виявленою підвищеною фізичною загрозою для інспекторів (з політичних причин, за станом здоров’я чи з інших причин), використання «дистанційного оцінювання», як описано в Збірці процедур Європейського Співтовариства, може бути відповідним альтернативним заходом для повідомлення рішення щодо видачі звіту про серйозну невідповідність вимогам GMP.

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| E:\Эксперт\Наталия\13 08 2014\72087_eu_flag_bw_lg.gif | **ЄВРОПЕЙСЬКА КОМІСІЯ**  **EUROPEAN COMMISSION**  ГЕНЕРАЛЬНИЙ ДИРЕКТОРАТ ОХОРОНИ ЗДОРОВ’Я ТА ЗАХИСТУ СПОЖИВАЧІВ / HEALTH & CONSUMER PROTECTION DIRECTORATE- GENERAL  Охорона здоров’я населення та оцінка ризиків в сфері лікарських засобів/  Public Health and Risk Assessment Pharmaceuticals | E:\Эксперт\Наталия\13 08 2014\emea-2010.jpg |

Процедури, пов’язані з проведенням інспекцій GDP

**Керівництво з підготовки та кваліфікації інспекторів, які проводять інспекції оптових дистриб’юторів**

Зміст:

• Огляд

• Сфера застосування

• Передумови

• Кваліфікація і навчання

• Підтримання рівня компетенції

• Гармонізація в законодавстві країн-членів Європейської Економічної Зони

• Нормативні посилання

**Керівництво з підготовки та кваліфікації інспекторів, які проводять інспекції оптових дистриб’юторів**

1. Огляд

Враховуючи першорядну важливість управління послугами інспектування, це керівництво встановлює деякі вимоги стосовно досвіду, навчання та кваліфікації інспекторів, які проводять перевірки оптових дистриб’юторів.

До основних вимог до інспекторів відносяться об’єктивність, конфіденційність, професіоналізм, знання з технічних питань, знання законодавства та навички з проведення аудиту.

Інспектори повинні пройти дуже хороше навчання зі всіх аспектів дистрибуції лікарських засобів та способу проведення інспекції.

В цьому керівництві представлена інформація щодо мінімальних вимог. Воно розроблено як додаткова настанова до національних вимог.

2. Сфера застосування

Це керівництво визначає критерії навчання та кваліфікації для інспектора, який має проводити інспектування для перевірки відповідності вимогам законодавства у сфері оптової дистрибуції[[5]](#footnote-5) для компетентного органу відповідної країни-члена. Окрім того, в керівництві описані потреби у навчанні для інспекторів по мірі прогресування від «початкового рівня» до «рівня експерта» в різних спеціалізаціях інспектування, при цьому для кожної спеціалізації існують власні потреби у спеціалізованому технічному, законодавчому та практичному навчанні.

3. Передумови

3.1 Загальні аспекти

Країни-члени мають призначити інспекторів, відповідальних за перевірку відповідних дільниць оптових дистриб’юторів, відповідно до вимог Директив 2001/83/EC і 2001/82/EC. На всіх рівнях має бути в наявності достатньо ресурсів для результативного та ефективного дотримання вимог ЄС щодо перевірки відповідності нормативним вимогам у сфері оптової дистрибуції лікарських засобів.

Інспектори мають бути службовцями компетентних органів країн-членів або призначатись ними відповідно до національних регуляторних актів, і вони мають дотримуватись положень, встановлених до національних компетентних органів.

У випадку лікарських засобів для застосування людиною до вимог законодавства відноситься також належна практика дистрибуції.

Всі інспектори повинні мати достатню кваліфікацію для виконання покладених на них обов’язків та пройти відповідне навчання. За необхідності можуть призначатись групи інспекторів, до складу яких будуть входити інспектори з відповідною кваліфікацією і досвідом, для спільного дотримання вимог, необхідних для проведення інспекції.

Інспектори повинні бути ознайомлені із вимогами конфіденційності та дотримуватись їх при одержанні доступу до конфіденційної інформації в ході проведення інспекції відповідно до національного законодавства або європейських вимог.

3.2 Особисті якості

Особисті навички інспектора відіграють важливу роль у сприянні досягненню цілей інспекцій.

В ході інспектування інспектор повинен допомогти у створенні позитивної атмосфери. Під час інспекції інспекторам необхідно залишатись об’єктивними, і в цьому контексті вони повинні відповідати на запитання або надавати уточнення, уникаючи набуття ролі консультанта.

Інспектор повинен володіти високим професіоналізмом, зрілістю, відкритістю, здатністю розуміти складнощі, здоровим судженням, впевненістю, аналітичними навичками і наполегливістю і повинен бути здатним реалістично сприймати ситуації.

Інспектор повинен демонструвати компетентність у чіткому та вільному представленні концепцій та ідей в усному та письмовому мовленні офіційно визнаною мовою.

4. Кваліфікація і навчання

4.1 Кваліфікація

Кваліфікація інспекторів має проводитись відповідно до національних вимог.

4.2 Навчання

Інспектори повинні проходити навчання в обсязі, необхідному для забезпечення набуття ними навичок, необхідних для планування і проведення інспекцій та розробки звітів.

Для кожного інспектора необхідно документувати проходження навчання і досвід, а також оцінювати їх в рамках вимог чинної системи якості компетентного органу / інспекційного органу.

4.2.1 Базове навчання

Інспектори повинні бути здатними продемонструвати своє розуміння відповідних питань у регуляторній сфері, у т.ч.:

• Належна практика дистрибуції (GDP);

• Базові знання належної виробничої практики (GMP);

• Чинне законодавство ЄС та національне законодавство;

• Знання Збірки процедур Співтовариства;

• Знання організації та системи якості національних компетентних органів;

• Знання принципів оптової торгівлі і ролей учасників ланцюгу поставки;

• Загальні принципи систем управління якістю;

• Системи видачі реєстраційних посвідчень та ліцензій на виробництво та оптову торгівлю і взаємозв’язок між ними;

• Методологія інспектування, включаючи навички, необхідні для адміністрування інспекцій, такі як планування, організація, оцінка результатів, звітування, повідомлення результатів або надання зворотного зв’язку об’єкту перевірки. Такі навички можуть бути набуті під час навчання на відповідних курсах, під час супроводження та/або під керівництвом старших інспекторів під час проведення інспекцій;

• Взаємозв’язок між інспекцією, відбором проб та аналізом і ліцензуванням;

• Знання тенденцій фальсифікації лікарських засобів.

4.2.2 Навчання на робочому місці

Після працевлаштування та додатково до базового навчання нові інспектори мають проходити навчання у призначеного куратора. Необхідно пояснити теорію інспекції та показити практику інспектування на місці, щоб можна було представити конкретні приклади значення та цілей інспекцій та обговорити їх. Нові інспектори повинні брати участь виключно в якості спостерігачів в інспекціях на місці, які проводяться у період проходження ними базового навчання.

Окрім цього та за необхідності національні інспекційні органи повинні організувати навчальні курси з методик аудиту та комунікацій, звітування, мов, нормативних питань і координації інспекцій.

До прийняття відповідальності для проведення інспекцій оптових дистриб’юторів новий інспектор повинен набути досвіду, приймаючи учать в якості члена групи під час інспекцій за керівництвом старшого інспектора. Перевага надається такому порядку, щоб інспектор розпочинав роботу з участі в інспекціях в якості члена групи інспекторів і далі переходив до більш складних інспекцій, щоб набути навичок керівника групи інспекторів. Це необхідно фіксувати відповідно до вимог чинних систем якості компетентного органу / інспекційного органу.

Інспектор за допомогою відповідних засобів повинен продемонструвати свої знання і здібності застосування необхідних управлінських навичок, необхідних для проведення інспекції, у тому числі планування, повідомлення, проведення інспекції та розробка звітів за результатами інспекції.

Інспектор повинен документально представити і продемонструвати свої здібності складання звітів за результатами інспекцій відповідно до вимог ЄС і національних вимог.

**4.2.3 Безперервне навчання**

Враховуючи розширення способів в сфері оптової дистрибуції, все більш часте використання автоматизованих і комп’ютеризованих систем, таких як системи обліку складських записів, інспектори повинні безперервно одержувати навчання. Цієї мети можна досягнути шляхом участі на курсах, семінарах, нарадах і конференціях, які організовуються національними інспекційними органами або національними чи міжнародними науковими організаціями. За необхідності, корисним інструментом навчання можуть стати спільні інспекції або навчальні візити з іншими інспекторами на території тієї ж країни-члена або на території іншої країни-члена.

Всі інспектори, які проводять інспекції оптових дистриб’юторів, повинні бути орієнтовані витратити п’ять днів на рік на проходження навчання. До навчання мають бути включені аспекти належної практики дистрибуції. Поточне навчання може включати навчальні інспекції, курси, симпозіуми, конференції тощо. Період проходження навчання необхідно планувати і документувати.

5. Підтримання рівня компетенції

Інспектори повинні проходити періодичну оцінку ефективності їхньої діяльності та кваліфікацій відповідно до вимог чинної системи якості компетентного органу / інспекційного органу. Необхідно забезпечити підтримання рівня та підвищення компетентності шляхом безперервного навчання, як описано в п. 4.2.3. Необхідно документувати цей процес і оцінювати його ефективність.

6. Гармонізація в законодавстві країн-членів Європейської Економічної Зони

Для сприяння міжнародній гармонізації у тлумаченні принципів та забезпеченні відповідності вимогам керівництво програми інспекцій оптової дистрибуції має стимулювати проведення навчальних заходів, у тому числі навчання на робочому місці, на національному та міжнародному рівнях.

Заохочуються консультації з персоналом інших інспекційних органів та спільні інспекції або навчальні візити, які можуть використовуватись як навчальний метод.

Окрім того, компетентний орган / інспекційний орган має сприяти та заохочувати обмін інформацією та практичним досвідом, набутим інспекторами в сфері оптової дистрибуції.

7. Нормативні посилання

Директиви 2001/83/EC і 201/82/EC

Збірка процедур Співтовариства щодо проведення інспекцій і обміну інформацією (ст. 3.3 Директиви 2003/94/EC).

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| E:\Эксперт\Наталия\13 08 2014\72087_eu_flag_bw_lg.gif | **ЄВРОПЕЙСЬКА КОМІСІЯ**  **EUROPEAN COMMISSION**  ГЕНЕРАЛЬНИЙ ДИРЕКТОРАТ ОХОРОНИ ЗДОРОВ’Я ТА ЗАХИСТУ СПОЖИВАЧІВ / HEALTH & CONSUMER PROTECTION DIRECTORATE- GENERAL  Охорона здоров’я населення та оцінка ризиків в сфері лікарських засобів/  Public Health and Risk Assessment Pharmaceuticals | E:\Эксперт\Наталия\13 08 2014\emea-2010.jpg |

Процедури, пов’язані з проведенням інспекцій GDP

**Процедура інспектування відповідності вимогам GDP (для лікарських засобів для застосування людиною)**

1. Вступ

Відповідно до статті 111 Директиви 2001/83/EC компетентні органи зобов’язані проводити інспекції оптових дистриб’юторів та їхніх приміщень, а також мають право інспектувати брокерів. Метою цього документа є надання керівництва щодо проведення інспекцій з метою гармонізації процедури інспектування, періодичності інспекцій та порядку подальших дій, забезпечуючи таким чином системний підхід до оцінювання та прийняття рішень компетентними органами.

2. Сфера застосування

Ця настанова визначає базові процедури, яким інспектор має керуватись під час підготовки до інспекцій відповідності вимогам належної практики дистрибуції та їх проведення. В ній наведені керівництва щодо розробки звіту за результатами інспекції, який має навести і класифікувати всі недоліки, виявлені під час інспекції. Також в цьому документі описана процедура видачі сертифікату після завершення інспекції, а також методика визначення періодичності інспекцій.

3. Загальні положення про інспекції

Головну роль, яку виконує інспектор, є захист здоров’я населення відповідно до регуляторних вимог Європейського Співтовариства. Функцією інспектора є забезпечення дотримання оптовими дистриб’юторами і брокерами принципів і настанов належної практики дистрибуції і законодавства.

Першочерговим завданням інспектора повинно бути визначення ефективності та придатності різних елементів в рамках системи управління якістю для досягнення відповідності принципам належної практики дистрибуції.

Інспектори повинні намагатися створити позитивну атмосферу в ході інспектування. Інспектор повинен знати про свій вплив в процесах прийняття рішень. Він має відповідати на питання, однак уникати виконання ролі консультанта.

В залежності від діяльності компанії можуть проводитись різні види інспектування. Хід інспекції може різнитись в залежності від її цілей і може, наприклад, фокусуватись на загальний рівень відповідності вимогам належної практики дистрибуції або ж на певну діяльність, проваджену оптовим дистриб’ютором.

Інспекції GDP можуть проводитись перед видачою ліцензії на оптову дистрибуцію або внесенням змін до неї. Регулярні інспекції GDP охоплюють оцінку відповідності дільниці вимогам належної практики дистрибуції. Нерутинні інспекції можуть проводитись для перевірки певних аспектів відповідності вимогам належної практики дистрибуції, наприклад, розслідування претензій, відкликання, дефекти якості, попередні невідповідності або продукція із підозрюваною фальсифікацією.

Велике різноманіття приміщень і засобів, а також різна номенклатура продукції, що постачається або оброблюється на дільниці, означають, що велике значення має оцінка інспекторами рівня відповідності вимогами належної практики дистрибуції. Необхідний єдиний підхід к оцінці стандарту GDP необхідний.

Інспекції можуть заважити звичному режиму роботи в компанії, тому інспектори повинні проводити інспекції обережно із попереднім плануванням. Інспектори повинен знати про конфіденційний характер своєї роботи.

4. Процедури інспектування

4.1 Планування інспекцій

Компетентний орган має здійснювати планування інспекцій заздалегідь та розробляти програму, яка повинна забезпечувати можливість дотримання періодичності інспектування окремих оптових дистриб’юторів відповідно до плану. Для забезпечення належного виконання передбаченої програми інспекцій повинні бути визначені та виділені достатні і кваліфіковані ресурси.

4.2 Підготовка інспекцій:

До проведення інспекції інспектор повинен ознайомитись із об’єктом інспекції відповідно до процедур інспекційного органу. До таких заходів можуть відноситись наступні:

• Ознайомлення з документацією, запитаної до інспекції;

• Ознайомлення із діяльністю, яку проводить компанія, і видами продукції, ліцензованими згідно із ліцензією на оптову дистрибуції (може також проводитись інтернет-пошук щодо компанії);

• Ознайомлення із звітами за результатами попередніх інспекцій та іншими наявними документами;

• Ознайомлення із відповідями (контролюючими заходами), наданими компанією на недоліки, виявлені в ході попередніх інспекцій;

• Огляд відкликань продукції та підозр фальсифікації лікарських засобів з моменту останньої інспекції;

• Ознайомлення з будь-якими стандартами / настановами, що мають відношення до об’єкта інспекції (наприклад, внутрішні настанови інспекційного органу).

Області, які мають бути охоплені інспекцією, необхідно планувати, і за необхідності складають письмовий план. Якщо інспекцію призначено групі інспекторів, координацію цих робіт здійснює старший інспектор, який делегує роботи з підготовки до інспекції, як він вважає за належне.

План інспекції має містити:

• цілі та масштаб інспекції в світлі попередніх інспекцій;

• дані про членів групи інспекторів із зазначенням їхніх ролей;

• визначення структурних одиниць, що підлягають інспектуванню;

• очікуваний час і тривалість кожної основної операції інспекції (приміщення і обладнання, персонал тощо);

• Графік заключної зустрічі.

4.3 Оголошення інспекції:

Компетентні органи мають право проводити інспекції у будь-який час. Може надаватись попереднє повідомлення з оголошенням інспекції. При попередньому повідомленні про день/дні, коли відбуватиметься інспекція, і період часу, протягом якого інспектор планує знаходитись на дільниці, цілі інспекції будуть повідомлені підприємству, що може забезпечити наявність відповідного персоналу та документації.

4.4 Перша зустріч

Для представлення себе та будь-яких супроводжуючих посадовців або спеціалістів, а також для обговорення загальних деталей плану інспекції необхідно звернутись з проханням про організацію першої зустрічі із керівництвом і ключовим персоналом компанії. В деяких випадках, а особливо, якщо інспекція є неоголошеною, може мати значення обхід дільниці одразу після прибуття.

Протягом першої зустрічі інспектор має:

• окреслити ціль та масштаб інспекції;

• визначити будь-які небезпеки на дільниці;

• огляд питань попередньої інспекції та незавершених коригувальних / запобіжних заходів;

• визначити види діяльності компанії, у тому числі суттєві зміни, що стались з моменту останньої інспекції;

• повідомити компанії, яка документація може вимагатись протягом інспекції;

• за необхідності у цілях інспектування, звернутись з проханням провести швидкий початковий обхід по дільниці для ознайомлення з нею.

Протягом першої зустрічі компанія має:

• представити структуру управління та управління якістю в компанії;

• пояснити суттєві зміни до приміщень, обладнання, продукції та персоналу, що відбулись з моменту останньої інспекції;

• визначити персонал, який супроводжуватиме інспектора в ході інспекції, та за вимогою виділити окреме приміщення для огляду документації.

4.5 Інспекція

В ході інспекції необхідно завжди обговорювати спостереження по мірі їх надходження для встановлення фактів, визначення областей, що є предметом стурбованості, та оцінки знань і компетентності персоналу.

Може бути проведена детальна екскурсія по заводу з метою визначення, чи мають приміщення та обладнання відповідне розташування та проектування, а також чи відповідає спосіб, у який вони використовуються, запланованій діяльності. В ході першої інспекції дільниці послідовність інспектування, як правило, відповідає логічному потоку продукції.

Може потребуватись фокусування на одному окремому відділі компанії, якщо існують особливі проблеми чи вимоги.

Необхідно проводити перевірку системи документації на основі процедур і записів, що охоплюють операції з дистрибуції, шляхом ознайомлення із конкретними прикладами на різних етапах, включаючи прийом, зберігання, комплектація та відвантаження.

Для оцінки відповідності умовам ліцензії на оптову дистрибуцію огляд документації може включати наступні види документів:

Документація системи управління якістю:

• стандартні операційні процедури (СОП);

• посадові інструкції і протоколи навчання персоналу;

• записи кваліфікації постачальників і замовників;

• контракти для зовнішніх (аутсорсингових) робіт;

• система управління підозрюваною фальсифікацією лікарських засобів;

• відхилення від стандартних процесів;

• придатність приміщень.

Документація поточної діяльності:

• огляд фактичних робіт і змін;

• огляд ланцюгу поставки;

• перевірка рахунків стосовно ланцюгу поставки;

• контроль температури і вологості у складських приміщеннях;

• перевірка ефективності функціонування низькотемпературних складських приміщень;

• журнал повернень продукції;

• протоколи претензій з якості продукції;

• протоколи відкликання продукції та відкликання фальсифікатів;

• система самоінспекцій і їх проведення;

• огляд записів стосовно транспортування.

Оптові дистриб’ютори можуть інспектуватись для оцінки їх здатності забезпечувати мінімальний рівень життєво необхідних лікарських засобів, встановлений національним законодавством. Необхідно критично проаналізувати внутрішні процедури забезпечення наявності складських запасів у випадку надзвичайної ситуації.

Бажано, щоб компанія погодилась із фактами та об’єктивними доказами, що підтверджують спостереження. За бажанням компанія може обговорити початкові пропозиції коригувальних заходів, проте таке обговорення не повинно відстрочувати хід інспекції.

У разі виявлення серйозних невідповідностей, що ведуть до можливого ризику для пацієнта та населення, мають бути вжиті негайні заходи. Серед таких заходів може бути вимога здійснити наступні дії:

• Добровільне призупинення діяльності/операції оптової торгівлі, що становить невідповідність (наприклад, постачання продукції із умовою зберігання при низькій температурі);

• Карантин і утримання від реалізації, поставки чи експорту будь-яких серій лікарських засобів, яких стосується невідповідність;

• Ініціація відкликання уражених серій лікарських засобів, які вже були реалізовані, поставлені чи експортовані.

За необхідності інспектор має до завершення інспекції впевнитись, що компанія впровадила такі обмеження. Для цього необхідно одержати від відповідного персоналу письмові заяви про здійснення зазначених заходів. Ця заява також має містити зобов’язання, що обмеження залишатимуться в силі до тих пір, доки невідповідності, що є причиною вжиття цих заходів, були вирішені на рівні, який компетентний орган вважатиме задовільним.

В ході інспекції необхідно проаналізувати:

• повноту інспекції відносно початкових цілей;

• хід інспекції відносно тих областей, що були охоплені / не були охоплені;

• класифікацію невідповідностей та взаємопов’язаних невідповідностей, що може свідчити про збій системи, а не про разові випадки.

Необхідно забезпечити обговорення невідповідностей в ході інспекції, щоб уникнути витрачення надлишкового часу на обговорення під час заключної зустрічі.

4.6 Заключна зустріч

Заключна зустріч є важливою частиною інспекції. В ході заключної зустрічі з представниками компанії необхідно сумувати та класифікувати результати інспекції. За можливості на зустрічі має бути присутнє вище керівництво. Також необхідно обговорити невідповідності, виявлені в ході інспекції, та їхню класифікацію. Якщо це вважається необхідним, необхідно обговорити терміни виконання коригувальних заходів.

По можливості на цій зустрічі повинні бути повідомлені всі відповідні спостереження, щоб компанія могла ініціювати необхідні коригувальні дії якомога раніше.

На ці зустрічі оцінюють потребу у повторній інспекції, враховуючи характер виявлених недоліків. На цьому етапі необхідно проінформувати компанію про можливу необхідність у повторній інспекції. У деяких випадках перед тим, як буде визначена необхідність у повторній інспекції, може бути доречно провести оцінку відповідей, одержаних від компанії.

У деяких випадках критичної невідповідності компетентний орган може вжити подальші заходи проти власника ліцензії або брокера.

5. Звіт за результатами інспекції

Зміст попереднього звіту інспекції повинен бути направлений компанії для одержання від неї коментарів для подальшої розробки кінцевого звіту протягом відповідного періоду часу після отримання запиту інспекції, а також для забезпечення можливості за необхідності видати сертифікат GDP протягом встановленого законодавством періоду часу у 90 днів.

Необхідно у встановленому порядку вимагати від компанії надання відповіді із запропонованими коригувальними заходами. Інспектор має проаналізувати ці коригувальні заходи та запропоновані терміни їх виконання і прийняти рішення, чи може об’єкт інспекції вважатись таким, що відповідає вимогам належної практики дистрибуції.

Завершення інспектування має відбутись протягом 90 днів від останнього дня інспекції для видачі об’єкту інспекції сертифікату відповідності вимогам належної практики дистрибуції за умови, що результати інспекції свідчать про відповідність. Якщо результати інспекції негативні, необхідно видати декларацію про невідповідність і розглянути питання регуляторних заходів.

Сертифікат GDP або декларація про невідповідність мають бути введені у бази даних Європейського Союзу, передбаченого у статті 111(6) Директиви 2001/83/EC.

В ідеалі звіти за результатами інспекції мають підлягати процесу аналізу, який має включати аналіз:

• масштабу і глибини інспекції;

• класифікації і опису невідповідностей;

• необхідних заходів і термінів, запропонованих для їх виконання;

• чіткості та релевантності змісту звіту.

6. Періодичність інспекцій

Інспекції мають проводитись на періодичній основі для забезпечення дотримання оптовим дистриб’ютором вимог належної практики дистрибуції та відповідності ліцензованих приміщень цим вимогам. Періодичність інспекцій має встановлюватись на такому рівні, який забезпечує впевненість, що оптовий дистриб’ютор зберігає постійний рівень відповідності вимогам і принципам належної практики дистрибуції. Максимальний період часу між інспекціями для дільниці не має перевищувати 5 років, оскільки недостатня періодичність може призвести до зниження знань поточної практики дистрибуції або до розвитку суттєвих невідповідностей.

При плануванні періодичності та тривалості інспекції необхідно враховувати діяльність окремої компанії та історію відповідності вимогам належної практики дистрибуції. Для встановлення періодичності інспекції може бути застосований ризикоорієнтований підхід.

До факторів, які можуть бути враховані при встановленні періоду між інспекціями, відносяться:

• Розмір дільниці і кількість штату;

• Кількість замовників / товарообіг;

• Кількість постачальників, тип / категорія постачальника (спеціалізовані лікарські засоби);

• Паралельна дистрибуція / імпорт;

• Експорт до країн за межами ЄС та складність ланцюгу поставки;

• Робота з продукцією з умовами зберігання при низькій чи високій температурі;

• Діяльність за контрактом;

• Категорії продукції – наркотичні засоби / лікарські засоби, незареєстровані в ЄЕЗ, / лікарські засоби, незареєстровані в країні знаходження компанії;

• Історія попередніх інспекцій та відповідність вимогам належної практики дистрибуції у минулому;

• Кількість та релевантність будь-яких областей, що не були перевірені в ході попередньої інспекції;

• Кількість і вид невідповідностей, виявлених під час попередніх інспекцій;

• Коригувальні заходи компанії, розроблені за результатами попередніх інспекцій;

• Історія претензій, кількість та критичність претензій.

Для встановлення періодичність інспекцій може бути застосований ризикоорієнтований підхід, однак, якщо компетентний орган одержав повідомлення про суттєві питання, дата інспекції може бути переглянута. До таких питань можуть відноситись зміни у персоналі, претензії, відкликання продукції, дефекти якості, повідомлення про підозру фальсифікації лікарських засобів.

В контексті видачі ліцензії на оптову дистрибуцію дати інспекцій визначаються в кожному окремому випадку.

7. Інспектування брокерів

Інспекції також можуть проводитись за місцем діяльності брокерів лікарських засобів. Як правило, такі інспекції проводяться за наявності обґрунтованих підстав для розслідування підозри порушення законодавства та особливих положень щодо брокерів, наведених у настановах з належної практики дистрибуції Європейської Спільноти. Потреба в інспекції може визначатись, наприклад, в ході інспекції діяльності оптових дистриб’юторів або може виникнути в результаті наступного:

• Підозра брокерської діяльності із фальсифікованими лікарськими засобами;

• Підозра, що брокер не розташований за адресою, за якою він зареєстрований;

• Підозра, що брокери проводять діяльність оптового дистриб’ютора;

• Підозра брокерської діяльності між постачальниками / замовниками, які не мають ліцензії;

• Підозра, що документація приховує справжнє походження або призначення продукції;

Інспекцію брокера проводять відповідно до цієї процедури.

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| E:\Эксперт\Наталия\13 08 2014\72087_eu_flag_bw_lg.gif | **ЄВРОПЕЙСЬКА КОМІСІЯ**  **EUROPEAN COMMISSION**  ГЕНЕРАЛЬНИЙ ДИРЕКТОРАТ ОХОРОНИ ЗДОРОВ’Я ТА ЗАХИСТУ СПОЖИВАЧІВ / HEALTH & CONSUMER PROTECTION DIRECTORATE- GENERAL  Охорона здоров’я населення та оцінка ризиків в сфері лікарських засобів/  Public Health and Risk Assessment Pharmaceuticals | E:\Эксперт\Наталия\13 08 2014\emea-2010.jpg |

Процедури, пов’язані з проведенням інспекцій GDP

**Порядок видачі та переоформлення сертифікатів GDP (для лікарських засобів для застосування людиною)**

1. Вступ

Статтею 111 (5) Директиви 2001/83/EC вимагається одержання сертифікату відповідності вимогам належної практики дистрибуції, який має бути виданий оптовому дистриб’ютору протягом 90 днів після проведення інспекції за умови, що результати інспекції демонструють, що оптовий дистриб’ютор відповідає принципам та настановам належної практики дистрибуції, передбачених в законодавстві Європейського Союзу. Видані сертифікати GDP або інформація, яка свідчить про те, що оптовий дистриб’ютор не відповідає вимогам належної практики дистрибуції, мають бути введені в базу даних Європейського Союзу відповідно до вимог Статті 111(6) Директиви 2001/83/EC.

Ця вимога діє незалежно від того, чи є інспекції неоголошеними чи регулярними.

Метою цього документу є надання інтерпретації аспектів щодо обов’язків видачі, переоформлення та актуалізації сертифікатів GDP.

2. Застосування сертифікатів

Метою сертифікатів GDP є підтвердження оптовому дистриб’ютору загального висновку інспекції стосовно відповідності вимогам належної практики дистрибуції. На території Європейської Економічної Зони ці сертифікати не замінюють підтвердження наявності ліцензії на оптову торгівлю.

3. Підстави видачі сертифікатів GDP та їх реєстрація в базі даних Європейського Союзу

3.1 Відповідальність за видачу сертифікатів GDP

Відповідальність за видачу сертифікатів GDP та введення їх реєстрації в базу даних Європейського Союзу покладається на компетентні органи.

Після завершення кожної відповідної інспекції відповідальний інспектор готує звіт у форматі, прийнятому у Співтоваристві, який має містити чітку заяву, чи відповідає оптовий дистриб’ютор принципам і настановам належної практики дистрибуції, наведеним у законодавстві Співтовариства, чи ні.

У такому разі протягом 90 днів після останньої дати відповідної інспекції компетентний орган має видати оптовому дистриб’ютору, який пройшов інспекцію, сертифікат GDP у форматі Співтовариства.

У разі невідповідності вимогам GDP див. відповідну процедуру Співтовариства.

Кожен сертифікат має містити посилання, яке забезпечує простежуваність в інспекційному органі, який видав цей сертифікат, щоб інспекційний орган міг оперативно відповісти на запити відносно справжності сертифікату.

Дублікати чинних сертифікатів GDP можуть бути видані на запит оптового дистриб’ютора.

3.2 Обставини, за яких неможлива видача оптовому дистриб’ютору сертифікату GDP (окрім випадків невідповідності вимогам GDP).

Якщо основною метою певного візиту до дільниці не є оцінка відповідності вимогам належної практики дистрибуції, і отже не передбачається видача сертифікату, необхідно заявити про це відповідному оптовому дистриб’ютору на самому початку візиту.

Не передбачається видача сертифікату GDP за результатами інспекції, що проводиться після подання заяви на одержання ліцензії на оптову торгівлю та реєстрації зміни до нього, навіть, якщо за результатами інспекції приймається позитивне рішення щодо заяви, особливо, якщо дозвіл на видачу на оптову торгівлю базується радше на планах і зобов’язаннях, ніж на результатах безпосередньої перевірки приміщень та операцій.

Інспекція, як правило, проводиться за один візит, який триває декілька днів підряд, але проведення інспекції може бути розділено на декілька окремих візитів. За умови, що всі наступні візити відбуваються протягом обґрунтованого періоду часу, встановленого національними процедурами, окремі візити у сукупності можуть вважатись однією інспекцією, за якою протягом 90 днів від останнього дня останнього візиту буде виданий один сертифікат. Оптовий дистриб’ютор має бути проінформований про це заздалегідь.

3.3 Сфера дії окремих сертифікатів

Сертифікат має містити інформацію про всі операції, які за результатами інспекції вважаються відповідними вимогам належної практики дистрибуції.

Для полегшення вводу даних в базу даних та скорочення використання блоків для вводу вільного тексту база даних Європейського Союзу містить стандартні фрази, які охоплюють більшість типових ситуацій.

3.4 Відповідальність за введення даних в базу даних Європейського Союзу

Введення відомостей сертифікату в базу даних Європейського Союзу може здійснювати компетентний орган до видачі сертифікату оптовому дистриб’ютору або у момент видачі, або ж у найкоротші терміни після видачі. Записам в базі даних буде присвоєний статус «чернетка», «поточний» або «вилучений».

4. Невідповідність вимогам належної практики дистрибуції

Порядок управління невідповідностями описаний в окремій процедурі Співтовариства.

5. Переоформлення та актуалізація сертифікатів GDP

5.1 Переоформлення сертифікату GDP не проводиться автоматично, оскільки цей сертифікат представляє декларацію про статус відповідності вимогам належної практики дистрибуції на конкретний момент часу у зв’язку із задовільними результатами інспекції. Новий сертифікат видається за результатами наступної інспекції. Однак введення записів в базу даних Європейського Союзу потребує іншого підходу.

Порядок роботи з базою даних Європейського Союзу вимагає, щоб країни-члени, які вводять нову інформацію, зазначали, чи запис про новий сертифікат замінює існуючий запис для відповідної дільниці, і в цьому разі вони мають здійснити дії в базі даних для вилучення заміненої інформації, або інформація є додатковою до існуючої інформації, і в цьому разі інформація, до якої вводяться додаткові відомості, має залишатись у базі даних.

Однак, в деяких випадках буде необхідно залишити певну існуючу інформацію, яка не замінюється відомостями за результатами нової інспекції. Наприклад, така необхідність може виникнути, якщо остання інспекція не охоплює все те, що було перевірено в ході попередньої інспекції. В такому разі необхідно зробити такі дії:

Вилучити існуючий сертифікат (або звернутись до органу, що видав сертифікат, для його вилучення) та перевидати сертифікат, видаливши замінену інформацію, проте залишаючи при цьому початкову дату інспекції.

Видати наступний новий сертифікат із новою інформацією із зазначенням дати останньої інспекції.

**Додаток**



5.2 Актуалізація адміністративних даних і перевидача

У разі змін адміністративних даних, які відносяться до відомостей, що містяться в сертифікаті, за умови, що компетентний орган погоджується, що в такому випадку повторна інспекція не є необхідною, за зверненням оптового дистриб’ютора йому може бути виданий сертифікат із змінами, при цьому орган, що видав останній сертифікат, має ввести відомості із переоформленого сертифікату в базу даних Європейського Союзу. Прикладом такого випадку може бути зміна найменування оптового дистриб’ютора. В такому разі нові сертифікати замінять поточний сертифікат із збереженням тієї ж дати інспекції, оскільки повторна інспекція не проводиться.

6. Закриття дільниці оптової дистрибуції

У разі закриття дільниці під наглядом країни-члена остання має вжити заходів, щоб з бази даних Європейського Союзу був вилучений сертифікат GDP разом із ліцензією на оптовому торгівлю та інформацією про необхідність.

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| E:\Эксперт\Наталия\13 08 2014\72087_eu_flag_bw_lg.gif | **ЄВРОПЕЙСЬКА КОМІСІЯ**  **EUROPEAN COMMISSION**  ГЕНЕРАЛЬНИЙ ДИРЕКТОРАТ ОХОРОНИ ЗДОРОВ’Я ТА ЗАХИСТУ СПОЖИВАЧІВ / HEALTH & CONSUMER PROTECTION DIRECTORATE- GENERAL  Охорона здоров’я населення та оцінка ризиків в сфері лікарських засобів/  Public Health and Risk Assessment Pharmaceuticals | E:\Эксперт\Наталия\13 08 2014\emea-2010.jpg |

Документи щодо інтерпретації

**Інтерпретація формату ліцензії на виробництво / імпорт Європейського Союзу**

Вступ

Метою цього документа є надання представникам галузі та регуляторним органам настанов щодо інтерпретації діяльності, визначеній у ліцензії на виробництво / імпорт, виданій компетентними органами на території Європейської Економічної Зони. Далі наводиться текст із «Формату ліцензії на виробництво Європейського Союзу», і за необхідності під певними розділами ліцензії на виробництво / імпорт представлені уточнюючі настанови у таблицях, виділених кольором. Настанови, наведені у цих таблицях, застосовуються до лікарських засобів для застосування людиною та у ветеринарії (Додаток 1) та до досліджуваних лікарських засобів (Додаток 2). У цьому документі упущені заголовки Додатку 2, проте за необхідності визначені особливі настанови, що застосовуються до досліджуваних лікарських засобів. Уточнюючі примітки часто відіграють важливу роль для визначення сфери дії ліцензії на виробництво / ліцензії на імпорт. За необхідності та по можливості необхідно навести для таких приміток перехресні посилання на пункти ліцензії на виробництво / ліцензії на імпорт.

**Формат ліцензії на виробництво[[6]](#footnote-6),[[7]](#footnote-7) Європейського Союзу**

1. Номер ліцензії

2. Найменування власника ліцензії

3. Адреса(и) виробничої(их) дільниці(ць)

(Мають бути наведені всі ліцензовані дільниці, якщо на них не видані окремі ліцензії)

4. Юридична адреса власника ліцензії

|  |
| --- |
| Виробник повинен надати відповідну документацію до компетентного органу для підтвердження правопису юридичної адреси власника ліцензії. Ця адреса може відрізнятись від адреси провадження виробничої діяльності. |

5. Дія ліцензії та лікарські форми 2 ДОДАТОК 1 та/або ДОДАТОК 2

(для окремих дільниць використовувати окремі додатки, якщо вони не включені до окремих ліцензій)

6. Правові підстави видачі ліцензії

|  |
| --- |
| В цій графі необхідно зазначити нормативні посилання національного законодавства, яке запроваджує юридичні вимоги до ліцензії на виробництво / ліцензії на імпорт у визначенні відповідних директив (2001/82/EC та 2001/83/EC) |

7. ПІБ відповідальної посадової особи компетентного органу країни-члена, який видає виробничу ліцензію

8. Підпис

9. Дата

10. Додатки Додаток 1 та/або Додаток 2

|  |
| --- |
| Додаток 1 містить відомості щодо виробничих операцій / операцій з імпорту стосовно лікарських засобів для застосування людиною або у ветеринарії.  Додаток 2 містить відомості щодо виробничих операцій / операцій з імпорту стосовно досліджуваних лікарських засобів (ДЛЗ). |

Додаткові додатки за необхідності:

Додаток 3 (адреси виробничих дільниць за контрактом)

Додаток 4 (адреси лабораторій за контрактом)

Додаток 5 (ПІБ уповноваженої особи)

Додаток 6 (ПІБ відповідальних осіб)

Додаток 7 (Дата інспекції, за результатами якої видано ліцензію, масштаб останньої інспекції)

Додаток 8 (Продукція, ліцензована для виробництва / імпорту)[[8]](#footnote-8)

**ДОДАТОК 1**

**ПРЕДМЕТ ЛІЦЕНЗІЇ** (видалити незастосовані розділи)

Назва та місцезнаходження виробничої дільниці: Name and address of the site:

|  |
| --- |
| Якщо ліцензія на виробництво / імпорт містить декілька адрес провадження діяльності, тоді на кожну дільницю окремо необхідно заповнити Додаток 1 стосовно конкретних виробничих операцій, що проводяться на кожній окремій дільниці. |

* + - Лікарські засоби для застосування людиною
* Лікарські засоби для застосування у ветеринарії

ЛІЦЕНЗОВАНІ ОПЕРАЦІЇ

 Виробничі операції (відповідно до розділу 1)

 Імпорт лікарських засобів (відповідно до розділу 2)

**Розділ 1 - ВИРОБНИЧІ ОПЕРАЦІЇ**

|  |  |
| --- | --- |
| Обсяг виробничих операцій, ліцензованих для дільниці, визначається із розбивкою операцій по структурним підрозділам. У виробничій ліцензії / ліцензії на імпорт необхідно визначити відповідно кожен із наступних видів операцій, які проводить власник ліцензії. | |
|  | |
| \*Виробничі операції: | До виробничих операцій відносять будь-які окремі або всі технологічні етапи виробництва лікарської форми. |
|  |  |
| \*Первинне пакування: | До цього відноситься поміщення та закупорювання лікарського засобу у пакувальному матеріалі готового продукту, що має прямий контакт із лікарським засобом. |
|  |  |
| Вторинне пакування: | До цього відноситься поміщення лікарського засобу, який був попередньо закупорений у своєму первинному пакувальному матеріалі, у вторинний (зовнішній) пакувальний матеріал. Також до цього розділу відносяться операції маркування або комплектації інших компонентів, зазначених у реєстраційному посвідченні (або досьє специфікацій на продукт щодо ДЛЗ) для формування упаковки готового продукту. |
|  |  |
| Сертифікація серії: | До цього розділу відноситься сертифікація серії готового лікарського засобу Уповноваженою особою перед видачою дозволу на її випуск на ринок або її експорту. Стосовно ДЛЗ до цього розділу відноситься сертифікація серії ДЛЗ Уповноваженою особою перед випуском спонсору клінічних випробувань або експорту. |
|  |  |
| Контроль якості: | До цих операцій відносяться лабораторні аналізи, які власник ліцензії на виробництво / ліцензії на імпорт має право проводити. |
|  |  |
| \* Виробник повинен провести оцінку матеріалів, які використовуються на дільниці, на предмет ризику, який вони становлять відносно їх активності, токсичності або можливої сенсабілізації, за допомогою настанов, описаних у розділах 3 і 5 Настанови з GMP. Якщо для дільниці ліцензовані виробничі операції або операції пакування у первинну упаковку субстанцій чи продукції, яка вважається високо сенсабілізуючою, високоактивною або високотоксичною чи становить особливу небезпеку (наприклад, радіологічні фармацевтичні препарати), необхідно визначити це стосовно відповідної лікарської форми, використовуючи відповідні пункти у спадаючому списку в базі даних EudraGMDP. | |
| Будь-які обмеження (наприклад, виробництво продукту має проводитись у виділеному приміщенні), які можуть застосовуватись до цієї продукції, необхідно зазначити в графі уточнюючих приміток стосовно відповідної лікарської форми. | |
|  | |
| Пункти у спадаючому меню в EudraGMDP | |
| • Бета-лактамні антибіотики | |
| • Інші високо сенсібілізуючі матеріали | |
| • Живі клітини | |
| • Патогенні організми (біологічна безпека 3 або 4) | |
| • Радіологічні фармацевтичні препарати | |
| • Ектопаразитициди | |
| • Інші (поле для вводу) | |
|  | |
| Приклади продукції, які мають бути зазначені у категорії «Інші»: | |
| - Високоактивні продукти | |
| - Високотоксичні продукти | |
|  | |
| Зберігання: Будь-яку дільницю, яка має ліцензію на виробництво / імпорт і проводить виробничі або пакувальні операції щодо лікарських засобів, розуміють як таку, для якої ліцензовані операції із зберігання. Якщо на дільниці проводяться інші виробничі операції, які автоматично не передбачають зберігання, як описано вище, тоді складську діяльність визначають у розділі 1.4.3 <Інші>. | |
|  | |
| Дистрибуція | |
|  | |
| Будь-яка дільниця, яка має ліцензію на виробництво / імпорт та проводить виробничі операції щодо серій лікарських засобів, також має право здійснювати дистрибуцію цих серій лікарських засобів, якщо в уточнюючих примітках не зазначене інше. | |
|  | |
| Контроль якості під час випуску у реальному часі | |
|  | |
| Якщо виробник має право за ліцензією проводити контроль якості під час випуску у реальному часі замість одного або декількох випробувань готового продукту, це необхідно зазначити в уточнюючих примітках до виробничих операцій щодо певної лікарської форми. Вид контролю якості під час випуску у реальному часі, дозволений за ліцензією, також необхідно зазначити в уточнюючих примітках. Застосування контролю якості під час випуску у реальному часі має відображати будь-які чинні вимоги, описані у реєстраційному посвідченні або заяві для одержання дозволу на проведення клінічних випробувань. | |
| **Примітка:** якщо обрана категорія, яка містить пункт <зазначити>, тоді у цьому полі необхідно ввести відповідний описовий текст. | |

**1.1 Стерильні продукти**

1.1.1 Асептично виготовлені (технологічні операції щодо наступних лікарських форм)

1.1.1.1  Рідини в упаковках великого об’єму

1.1.1.2  Ліофілізати

1.1.1.3  М’які лікарські форми

1.1.1.4  Рідини в упаковках малого об’єму

1.1.1.5  Тверді лікарські форми та імплантати

1.1.1.6  Інші препарати, що виготовляються в асептичних умовах <зазначити>

|  |
| --- |
| Приклади діяльності, яку необхідно зафіксувати у п. 1.1.1.6 «Інші»  «Виробництво стерильних діючих речовин» - (якщо така діяльність ліцензується компетентним органом, що видає ліцензію на виробництво / імпорт, як виробництво готової продукції). |

* + 1. Продукти, що проходять фінішну стерилізацію (технологічні операції щодо наступних лікарських форм)

|  |
| --- |
| Якщо власник ліцензії на виробництво / імпорт не проводить фінішну стерилізації продукції на дільниці, а передає цю операцію на іншу дільницю, у розділі для уточнюючих приміток для відповідної лікарської форми необхідно ввести таку примітку «виконання фінішної стерилізації гамма-випромінюванням передається до іншої дільниці». |

1.1.2.1  Рідини в упаковках великого об’єму

1.1.2.2  М’які лікарські форми

1.1.2.3  Рідини в упаковках малого об’єму

1.1.2.4  Тверді лікарські форми та імплантати

1.1.2.5  Інші препарати, що виготовляються з фінішною стерилізацією <зазначити>

*1.1.3 Сертифікація серії*

|  |
| --- |
| Передбачається, що ця операція проводиться до всіх стерильних лікарських форм, якщо в уточнюючих примітках не зазначено іншого. |

1.2 Нестерильні продукти

1.2.1 Нестерильні продукти (технологічні операції щодо наступних лікарських форм)

1.2.1.1  Капсули, тверді желатинові

1.2.1.2  Капсули, м’які желатинові

1.2.1.3  Жувальна гума

1.2.1.4  Імпрегновані матриці

1.2.1.5  Рідини для зовнішнього застосування

1.2.1.6  Рідини для внутрішнього застосування

1.2.1.7  Медичні гази

1.2.1.8  Інші тверді лікарські форми

1.2.1.9  Препарати під тиском

1.2.1.10  Джерела радіонуклідів

1.2.1.11  М’які лікарські форми

1.2.1.12  Супозиторії

1.2.1.13  Таблетки

1.2.1.14  Трансдермальні пластирі

1.2.1.15  Стоматологічні матеріали

1.2.1.16  Ветеринарні премікси

1.2.1.17  Інші нестерильні лікарські засоби <зазначити>

|  |
| --- |
| 1.2.1.9 «Препарати під тиском» визначаються як препарати, представлені в спеціальних контейнерах під тиском газу. Наприклад, якщо аерозольний струмінь рідини утворюється механічним дозуванням через клапан-насос, а не завдяки дії пропеленту, такі лікарські форми необхідно класифікувати як «Рідини для зовнішнього застосування» або «Рідини для внутрішнього застосування» відповідно.  Приклади діяльності, яку необхідно зафіксувати у п. 1.2.1.17 «Інші»  «Виробництво проміжної продукції» (необхідно зазначити, яка виготовляється проміжна продукція, наприклад, порошки для подальшої обробки)  «Капсулювання для подвійного сліпого випробування» (ця операція, як правило, стосується ДЛЗ, і випробування контролю можуть відрізнятись від методів, які використовується при наповненні продукції у тверді капсули) |

*1.2.2  Сертифікація серії*

|  |
| --- |
| Передбачається, що ця операція проводиться до всіх нестерильних лікарських форм, якщо в уточнюючих примітках не зазначено іншого. |

**1.3 Біологічні лікарські засоби**

|  |
| --- |
| Визначення термінів «біологічний лікарський засіб» / «біологічна речовина»  **Біологічний лікарський засіб:** лікарський засіб, діючою речовиною якого є біологічна речовина.  **Біологічна речовина:** субстанція, яка виготовлена або екстрагована із сировини біологічного походження і яка для характеризування або визначення якості потребує комбінації хіміко-біологічних випробувань наряду із виробничим процесом і контролем. |

*1.2.2  Сертифікація серії*

|  |
| --- |
| **Класифікація біологічних препаратів**  Для визначення, чи проводяться на дільниці виробничі операції стосовно виробництва біологічного препарату, необхідно застосовувати наступну класифікацію продукції. Виробництво біологічної субстанції може бути частиною безперервного процесу технологічних операцій виробництва готового біологічного препарату, при цьому ці операції необхідно відповідно зафіксувати в цьому розділі. Якщо ліцензовані операції включають також виробництво готової лікарської форми біологічного препарату, тоді в ліцензії на виробництво / імпорт необхідно обрати відповідну лікарську форму (наприклад, 1.1.1.2 Ліофілізати). |
| Препарати крові  Цю категорію необхідно обрати, якщо проводяться технологічні операції щодо біологічних препаратів, які містять діючу речовину, виділену із компонентів крові. До прикладів такої продукції відносяться альбумін, фактор VIII плазми або імуноглобуліни, що виділяються із крові. До цієї категорії не відносять технологічні операції щодо фактору VIII, який виготовляється за допомогою біотехнологічного методу. Стосовно лікарського засобу для застосування людиною, операції з виробництва препарату крові відповідно до ліцензії на виробництво / імпорт – це технологічні операції, які не регулюються Директивою 2002/98/EC. |
| Імунобіологічні препарати  Цю категорію слід обрати в тих випадках, коли проводять технологічні операції щодо виробництва біологічних препаратів, які мають імунологічний механізм дії (наприклад, вакцини). |
| Клітиннотерапевтичні препарати  Цю категорію слід обрати в тих випадках, коли проводять технологічні операції щодо виробництва клітиннотерапевтичних препаратів. Операції з виробництва клітиннотерапевтичну препарату відповідно до ліцензії на виробництво / імпорт – це операції, які не регулюються Директивою 2004/23/EC. |
| Геннотерапевтичні препарати  Цю категорію слід обрати в тих випадках, коли проводять технологічні операції щодо виробництва геннотерапевтичних препаратів. Операції з виробництва геннотерапевтичну препарату відповідно до ліцензії на виробництво / імпорт – це операції, які не регулюються Директивою 2004/23/EC. |
| Біотехнологічні препарати  Біотехнологія – це використання генномодифікованих клітин ссавців або мікроорганізмів (наприклад, бактерії чи дріжджові гриби) або біологічних субстанцій (наприклад, ферменти) для виробництва біологічних препаратів. Цю категорію слід обрати в тих випадках, коли проводять технологічні операції щодо виготовлення біологічних препаратів за допомогою біотехнології. |
| Препарати, екстраговані з тканин людини або тварин  Цю категорію слід обрати в тих випадках, коли проводять технологічні операції щодо виготовлення біологічного препарату, які містить діючу речовину, одержану із сировини людського або тваринного походження (клітини, тканини, рідини), за виключенням крові. |
| Препарати тканинної інженерії  Цю категорію слід обрати в тих випадках, коли проводять технологічні операції щодо виробництва препаратів тканинної інженерії. |
| Інші біологічні лікарські засоби (зазначити)  Цю категорію слід обрати в тих випадках, коли проводять технологічні операції щодо виробництва біологічного препарату, який містить біологічний АФІ, який не підпадає під зазначені категорії. |

1.3.1.1  Препарати крові

1.3.1.2  Імунобіологічні препарати

1.3.1.3  Клітиннотерапевтичні препарати

1.3.1.4  Геннотерапевтичні препарати

1.3.1.5  Біотехнологічні препарати

1.3.1.6  Екстраговані препарати з тканин людини або тварин

1.3.1.7  Препарати тканинної інженерії

1.3.1.8  Інші біологічні лікарські засоби <зазначити>

*1.3.2 Сертифікація серії (перелік видів продукції)*

|  |
| --- |
| Цей розділ необхідно заповнити стосовно дозвільної сертифікації готової лікарської форми біопрепарату уповноваженою особою. Необхідно ввести запис у п. 1.13 або 1.2.2 відповідно для відображення виду лікарської форми, що засвідчується. |

1.3.2.1  Препарати крові

1.3.2.2  Імунобіологічні препарати

1.3.2.3  Клітиннотерапевтичні препарати

1.3.2.4  Геннотерапевтичні препарати

1.3.2.5  Біотехнологічні препарати

1.3.2.6  Екстраговані препарати з тканин людини або тварин

1.3.2.7  Препарати тканинної інженерії

1.3.2.8  Інші біологічні лікарські засоби <зазначити>

**1.4 Інші продукти або виробнича діяльність**

|  |
| --- |
| Примітка: якщо виробник проводить виробничі операції щодо виготовлення лікарських форм із рослинної сировини або гомеопатичних лікарських форм (наприклад, таблетки), додатково до запису у наступному розділі необхідно ввести запис для відповідної лікарської форми (розділ 1.1 - 1.2). Якщо дільниця ліцензується тільки для виробничих операцій щодо продуктів з рослинної сировини або гомеопатичних продуктів, тоді необхідно включити уточнюючу примітку («тільки продукти з рослинної сировини» або «тільки гомеопатичні продукти») відносно лікарських форм / виробничої операції, ліцензованої у ліцензії на виробництво / імпорт. |

1.4.1 Виробництво:

1.4.1.1  Продукти з рослинної сировини

1.4.1.2  Гомеопатичні продукти

1.4.1.3  Інші <зазначити>

1.4.2. Стерилізація діючих речовин/допоміжних речовин/готової продукції:

|  |
| --- |
| Цей розділ необхідно заповнювати, якщо зазначені операції із стерилізації не проводяться в рамках процесу виробництва лікарської форми, наприклад, якщо власник ліцензії на виробництво / імпорт представляє контрактну дільницю із стерилізації, що проводить гамма-випромінювання продукції для інших виробників. |

1.4.2.1  Фільтрація

1.4.2.2  Сухожарова стерилізація

1.4.2.3  Стерилізація паром

1.4.2.4  Хімічна

1.4.2.5  Гамма-випромінювання

1.4.2.6  Електронне проміння

1.4.3  Інші <зазначити>

|  |
| --- |
| Приклади операцій, які мають бути зазначені у п. 1.4.3  «Зберігання» - (наприклад, в цьому пункті слід зазначати «зберігання», якщо дільниця проводить тільки сертифікацію серії та зберігання лікарських засобів) |

1.5 Пакування

1.5.1 Первинне пакування

|  |
| --- |
| Пакування стерильного продукту у первинне пакування вважається включеним до технологічних операцій, охоплених розділом 1.1 стосовно стерильної продукції, за винятком випадків, коли в уточнюючих примітках стосовно певної лікарської форми зазначене інше. |

1.5.1.1  Капсули, тверді желатинові

1.5.1.2  Капсули, м’які желатинові

1.5.1.3  Жувальна гума

1.5.1.4  Імпрегновані матриці

1.5.1.5  Рідини для зовнішнього застосування

1.5.1.6  Рідини для внутрішнього застосування

1.5.1.7  Медичні гази

1.5.1.8  Інші тверді лікарські форми

1.5.1.9  Препарати під тиском

1.5.1.10  Джерела радіонуклідів

1.5.1.11  М’які лікарські форми

1.5.1.12  Супозиторії

1.5.1.13  Таблетки

1.5.1.14  Трансдермальні пластирі

1.5.1.15  Стоматологічні матеріали

1.5.1.16  Ветеринарні премікси

1.5.1.17  Інші нестерильні лікарські засоби <зазначити>

|  |
| --- |
| Приклади операцій, які мають бути зазначені у п. 1.5.1.17 «Інші нестерильні лікарські засоби»  Якщо власник ліцензії на виробництво / імпорт проводить пакування лікарської форми у первинне пакування (наприклад, імплантати), яка далі проходить фінішну стерилізацію, в розділі «Інші нестерильні лікарські засоби» 1.5.1.17 необхідно зазначити наступне:  «Первинне пакування (назва лікарської форми), що проходить фінішну стерилізацію» |

1.5.2  Вторинне пакування

|  |
| --- |
| У разі ліцензування операції пакування у вторинне пакування передбачається, що ця операція стосується всіх лікарських форм, за винятком, якщо в уточнюючих примітках буде зазначене інше. |

1.6 **Випробування контролю якості**

|  |
| --- |
| Якщо на дільниці проводяться випробування контролю якості, тоді далі необхідно зазначити ліцензовані категорії випробувань. |

1.6.1  Мікробіологічні: стерильність

1.6.2  Мікробіологічні: мікробіологічна чистота

1.6.3  Хімічні/фізичні

1.6.4  Біологічні

**Будь-які обмеження або уточнюючі примітки стосовно обсягу зазначених виробничих операцій**

|  |
| --- |
| Якщо уточнюючі примітки не призначені для надання загального коментаря щодо діяльності, яка проводиться на дільниці, тоді необхідно зазначити цифрове посилання відповідно до переліку формату ліцензії на виробництво / імпорт, якщо застосовуються уточнююча примітка або обмеження.  Примітки можуть зазначатись як конфіденційні або відкриті примітки. Конфіденційні примітки доступні для огляду лише для компетентних органів (зареєстрованих користувачів), а відкриті примітки доступні для огляду для всіх. |

**Розділ 2 – ІМПОРТ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ**

2.1 Випробування контролю якості імпортованих лікарських засобів

|  |
| --- |
| Якщо на дільниці проводяться випробування контролю якості стосовно імпортованих лікарських засобів, тоді далі необхідно зазначити ліцензовані категорії випробувань. Цей розділ слід заповнювати необхідними відомостями, навіть якщо внесені дані в розділі 1.6. |

2.1.1  Мікробіологічні: стерильність

2.1.2  Мікробіологічні: мікробіологічна чистота

2.1.3  Хімічні/фізичні

2.1.4  Біологічні

*2.2 Сертифікація серії імпортованих лікарських засобів*

|  |
| --- |
| Цей розділ необхідно заповнювати в тому випадку, якщо дільниця проводить сертифікацію імпортованого готового продукту або лікарської форми у формі in-bulk, яка після імпорту проходить етап пакування. Якщо власник ліцензії на виробництво / імпорт є також дільницею фізичного імпорту, тоді необхідно ввести дані і в розділі 2.3.1.  Для виробників ДЛЗ (Додаток 2) ліцензування проведення сертифікації імпортованих препаратів порівняння необхідно визначити в уточнюючих примітках до відповідної категорії продукції. |

2.2.1  Стерильні продукти

2.2.1.1  Асептично виготовлені

2.2.1.2  Виготовлені з фінішною стерилізацією

2.2.2  Нестерильні продукти

2.2.3 Біологічні лікарські засоби

|  |
| --- |
| Відповідна лікарська форма, зазначена у пунктах 2.2.1 або 2.2.2, має бути також зазначена і в пункті вище, а також в категорії біологічних препаратів далі у формі. |

2.2.3.1  Препарати крові

2.2.3.2  Імунобіологічні препарати

2.2.3.3  Клітиннотерапевтичні препарати

2.2.3.4  Геннотерапевтичні препарати

2.2.3.5  Біотехнологічні препарати

2.2.3.6  Екстраговані препарати з тканин людини або тварин

2.2.3.7  Препарати тканинної інженерії

2.2.3.8  Інші біологічні лікарські засоби <зазначити>

2.3. Інша діяльність з імпорту (інша діяльність з імпорту, не приведена вище)

2.3.1  Дільниця фізичного імпорту

|  |
| --- |
| Запис в цьому розділі означає ліцензування одержання та зберігання на дільниці імпортованої продукції, щодо якої очікується сертифікація уповноваженою особою. Операцію із сертифікації необхідно окремо зазначити відносно відповідних категорій продукції у розділі 2.2. |

2.3.2  Імпорт проміжної продукції, що проходить подальшу обробку

|  |
| --- |
| Необхідно зазначити вид проміжної продукції, наприклад, гранулят, стерильна діюча речовина, частково виготовлений біологічний препарат. |

*2.3.3  Біологічні активні речовини*

*2.3.4  Інші <зазначити>*

**Будь-які обмеження або уточнюючі примітки стосовно обсягу зазначених операцій з імпорту**

|  |
| --- |
| Якщо уточнюючі примітки не призначені для надання загального коментаря щодо діяльності, яка проводиться на дільниці, тоді необхідно зазначити цифрове посилання відповідно до переліку формату ліцензії на виробництво / імпорт, якщо застосовуються уточнююча примітка або обмеження.  Примітки можуть зазначатись як конфіденційні або відкриті примітки. Конфіденційні примітки доступні для огляду лише для компетентних органів (зареєстрованих користувачів), а відкриті примітки доступні для огляду для всіх. |

ДОДАТОК 3 (Додатково)

Адреса(и) виробничої(их) дільниці(ць) за контрактом

..........................................................................................................

ДОДАТОК 4 (Додатково)

Адреса(и) лабораторії(ій) за контрактом

*........................................................................................................*

ДОДАТОК 5 (Додатково)

ПІБ уповноваженої(их) особи(осіб)

............................................................................................................

ДОДАТОК 6 (Додатково)

ПІБ особи(осіб), відповідальної(их) за контроль якості

.................................................................................................................

ПІБ особи(осіб), відповідальної(их) за виробництво

..................................................................................................................

ДОДАТОК 7 (Додатково)

Дата інспекції, за результатами якої видано ліцензію дд/мм/рррр

Масштаб (обсяг) останньої інспекції

....................................................................................................................

ДОДАТОК 8 (Додатково)

Продукція, дозволена для виробництва/імпорту (відповідно до статей 41 і 42 Директиви 2001/83/EC та/або статей 45 і 46 Директиви 2001/82/EC у поточній редакції).

..........................................................................................................................

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| E:\Эксперт\Наталия\13 08 2014\72087_eu_flag_bw_lg.gif | **ЄВРОПЕЙСЬКА КОМІСІЯ**  **EUROPEAN COMMISSION**  ГЕНЕРАЛЬНИЙ ДИРЕКТОРАТ ОХОРОНИ ЗДОРОВ’Я ТА ЗАХИСТУ СПОЖИВАЧІВ / HEALTH & CONSUMER PROTECTION DIRECTORATE- GENERAL  Охорона здоров’я населення та оцінка ризиків в сфері лікарських засобів/  Public Health and Risk Assessment Pharmaceuticals | E:\Эксперт\Наталия\13 08 2014\emea-2010.jpg |

**Документи щодо інтерпретації (стр. 159- 173)**

**Інтерпретація формату сертифікату відповідності GMP Європейського Союзу**

Вступ

Метою цього документа є надання представникам галузі та регуляторам настанов щодо інтерпретації операцій, визначених в сертифікатах відповідності вимогам GMP, що видаються компетентними органами на території Європейської економічної зони. За необхідності для деяких розділів сертифікату GMP наведений пояснювальний текст, виділений кольоровими табличками. Настанови в цих текстових табличках застосовуються до лікарських засобів для застосування людиною, лікарських засобів для застосування у ветеринарії та досліджуваних лікарських засобів (ДЛЗ). За необхіності визначені спеціальні настанови, які стосуються тільки ДЛЗ. Враховуючи відсутнісь європейської законодавчої вимоги ліцензування виробників діючих речовин, сертифікати GMP можуть бути видані за результатами перевірки виробничих ділниць як на території ЄЕЗ, так і в третіх країнах. Інформація про сертифікацію виробників діючих речовин на предмет відповідності GMP представлена в розділах 3 і 4 цього документа.

Настанови стосовно інформації, що має бути надана в Частині 1 форми сертифікату GMP ЄС, представлені в деяких Відповідях і запитаннях EudraGMDP, тому в цьому документі додаткових настанов щодо Частини 1 на надаються. Наступні настанови стосуються тільки Частини 2.

1. **ВИРОБНИЧІ ОПЕРАЦІЇ – ЛІКАРСЬКІ ЗАСОБИ**

Склад виробничих операцій, сертифікованих для дільниці, визначається із розбивкою операцій по структурним підрозділам. Кожну із наступних окремих операцій, які проводяться на сертифікованій дільниці, необхідно визначати відповідним чином.

\*Виробничі операції[[9]](#footnote-9): До них відносяться будь-які окремі або всі технологічні етапи виробництва лікарської форми.

\*Первинне пакування: До цього відноситься поміщення та закупорювання лікарського засобу у пакувальному матеріалі готового продукту, що має прямий контакт із лікарським засобом, тобто в первинному пакувальному матеріалі.

Вторинне пакування: До цього відноситься поміщення лікарського засобу, який був попередньо закупорений у своєму первинному пакувальному матеріалі, у вторинний (зовнішній) пакувальний матеріал. Також до цього відносяться операції маркування або комплектації інших компонентів, зазначених у реєстраційному посвідченні (або досьє специфікацій на продукт щодо досліджуваних лікарських засобів) для формування упаковки готового продукту.

Сертифікація серії: До цього відноситься сертифікація серії готового лікарського засобу Уповноваженою особою на ліцензованій виробничій дільниці на території Європейської економічної зони перед видачою дозволу на її випуск на ринок або її експорту. Стосовно досліджуваних лікарських засобів до цього відноситься сертифікація серії ДЛЗ Уповноваженою особою на ліцензованій виробничій дільниці перед випуском спонсору клінічних випробувань або експорту.

Контроль якості: До цього відносяться лабораторні аналізи, для проведення яких сертифіковано дільницю.

Пункти у спадаючому меню в EudraGMDP

• Бета-лактамні антибіотики

• Інші високо сенсібілізуючі матеріали

• Живі клітини

• Патогенні організми (біологічна безпека 3 або 4)

• Радіологічні фармацевтичні препарати

• Ектопаразитициди

• Інші (поле для вводу)

Приклади продукції, які мають бути зазначені у категорії «Інші»:

- Високоактивні продукти

- Високотоксичні продукти

Зберігання: Будь-яку дільницю, яка здійснює виробництво чи пакування лікарських засобів, розуміють як таку, що сертифікована на відповідність GMP для здійснення зберігання. Якщо на дільниці проводяться інші виробничі операції, які автоматично не передбачають зберігання, як описано вище, тоді складську діяльність зазначають у розділі 1.4.3 <Інші>.

Дистрибуція

Будь-яка дільниця, яка має ліцензію на виробництво / імпорт на території Європейської економічної зони та проводить виробничі операції щодо серій лікарських засобів, одержує ліцензоване право здійснювати дистрибуцію цих серій лікарських засобів, якщо в уточнюючих примітках не зазначено іншого. Такі дільниці вважаються сертифікованими на відповідність вимогам належної практики дистрибуції GDP відносно діяльності дистрибуції, якщо в уточнюючих примітках не зазначено іншого.

Контроль якості під час випуску у реальному часі

Якщо виробник вважається сертифікованим на відповідність GMP по відношенню до здійснення контролю якості під час випуску у реальному часі замість одного або декількох випробувань готового продукту, це необхідно зазначити в уточнюючих примітках до виробничих операцій у графі відповідної лікарської форми. Сертифікований вид контролю якості під час випуску у реальному часі також необхідно зазначати в уточнюючих примітках. Застосування контролю якості під час випуску у реальному часі має відображати будь-які чинні вимоги, описані у реєстраційному посвідченні або заяві для одержання дозволу на проведення клінічних випробувань.

Примітка: *якщо обрана категорія, яка містить пункт <зазначити>, тоді у цьому полі необхідно ввести відповідний описовий текст.*

1.1 **Стерильні продукти**

1.1.1 Асептично виготовлені (технологічні операції щодо наступних лікарських форм)

1.1.1.1  Рідини в упаковках великого об’єму

1.1.1.2  Ліофілізати

1.1.1.3  М’які лікарські форми

1.1.1.4  Рідини в упаковках малого об’єму

1.1.1.5  Тверді лікарські форми та імплантати

1.1.1.6  Інші препарати, що виготовляються в асептичних умовах <зазначити>

|  |
| --- |
| Приклади діяльності, яку необхідно зафіксувати у п. 1.1.1.6 «Інші»  «Виробництво стерильних діючих речовин», якщо така діяльність ліцензується компетентним органом, що видає сертифікат відповідності GMP, як діяльність з виробництва готової продукції. |

* + 1. Продукти, що проходять фінішну стерилізацію (технологічні операції щодо наступних лікарських форм)

|  |
| --- |
| Якщо фінішна стерилізація продукції не проводиться на сертифікованій дільниці, а передається за контрактом на іншу дільницю, у розділі для уточнюючих приміток для відповідної лікарської форми необхідно ввести таку примітку «виконання фінішної стерилізації гамма-випромінюванням передається до іншої дільниці». |

1.1.2.1  Рідини в упаковках великого об’єму

1.1.2.2  М’які лікарські форми

1.1.2.3  Рідини в упаковках малого об’єму

1.1.2.4  Тверді лікарські форми та імплантати

1.1.2.5  Інші препарати, що виготовляються з фінішною стерилізацією <зазначити>

* + 1. *Сертифікація серії*

|  |
| --- |
| Передбачається, що ця операція проводиться для всіх стерильних лікарських форм, якщо в уточнюючих примітках не зазначено іншого. |

1.2 Нестерильні продукти

1.2.1 Нестерильні продукти (технологічні операції щодо наступних лікарських форм)

1.2.1.1  Капсули, тверді желатинові

1.2.1.2  Капсули, м’які желатинові

1.2.1.3  Жувальна гума

1.2.1.4  Імпрегновані матриці

1.2.1.5  Рідини для зовнішнього застосування

1.2.1.6  Рідини для внутрішнього застосування

1.2.1.7  Медичні гази

1.2.1.8  Інші тверді лікарські форми

1.2.1.9  Препарати під тиском

1.2.1.10  Джерела радіонуклідів

1.2.1.11  М’які лікарські форми

1.2.1.12  Супозиторії

1.2.1.13  Таблетки

1.2.1.14  Трансдермальні пластирі

1.2.1.15  Стоматологічні матеріали

1.2.1.16  Ветеринарні премікси

1.2.1.17  Інші нестерильні лікарські засоби <зазначити>

|  |
| --- |
| 1.2.1.9 «Препарати під тиском» визначаються як препарати, представлені в спеціальних контейнерах під тиском газу. Наприклад, якщо аерозольний струмінь рідини утворюється механічною дією клапану-насосу, а не завдяки дії пропеленту, такі лікарські форми необхідно класифікувати як «Рідини для зовнішнього застосування» або «Рідини для внутрішнього застосування» відповідно.  Приклади діяльності, яку необхідно зафіксувати у п. 1.2.1.17 «Інші»  «Виробництво проміжної продукції» (необхідно зазначити, яка виготовляється проміжна продукція, наприклад, порошки для подальшої обробки)  «Капсулювання для подвійного сліпого випробування» (ця операція, як правило, стосується досліджуваних лікарських засобів, і випробування контролю можуть відрізнятись від методів, які використовується при наповненні продукції у тверді капсули) |

1.2.2  Сертифікація серії

|  |
| --- |
| Передбачається, що ця операція проводиться до всіх нестерильних лікарських форм, якщо в уточнюючих примітках не зазначені обмеження. |

* 1. Біологічні лікарські засоби

|  |
| --- |
| Визначення термінів «біологічний лікарський засіб» / «біологічна субстанція»  Біологічний лікарський засіб: лікарський засіб, діючою речовиною якого є біологічна субстанція.  Біологічна субстанція: субстанція, яка виготовлена або екстрагована із сировини біологічного походження і яка для характеризування або визначення якості потребує комбінації хіміко-біологічних випробувань наряду із виробничим процесом і контролем. |

1.3.1  Біологічні лікарські засоби (перелік видів препаратів)

|  |
| --- |
| Класифікація біологічних препаратів  Для визначення, чи проводяться на дільниці будь-які виробничі операції стосовно виробництва біологічного препарату, слід застосовувати наступну класифікацію продукції. Виробництво біологічної субстанції може бути частиною безперервного процесу технологічних операцій виробництва готового біологічного препарату, при цьому ці операції необхідно відповідно зафіксувати в цьому розділі. Якщо сертифікаційний орган не вважає, що етапи виготовлення є частковим виготовленням біологічного лікарського засобу, тоді такі операції необхідно зазначити в розділах 3 та 4 сертифікату GMP, які відносяться до виробничих операцій діючих речовин.  Якщо сертифіковані операції включають також виробництво готової лікарської форми біологічного препарату, тоді в сертифікаті GMP необхідно обрати відповідну лікарську форму (наприклад, 1.1.1.2 Ліофілізати).  Препарати крові  Цю категорію необхідно обрати, якщо проводяться технологічні операції щодо біологічних препаратів, які містять діючу речовину, виділену із компонентів крові. До прикладів такої продукції відносяться альбумін, фактор VIII плазми або імуноглобуліни, що виділяються із крові. Фактор VIII, який виготовляється за допомогою біотехнологічного методу, не включається до цієї категорії. Стосовно лікарського засобу для застосування людиною етапи виробництва препарату крові, що випливають з сертифікату GMP – це технологічні операції, які не регулюються Директивою 2002/98/EC.  Імунобіологічні препарати  Цю категорію слід обрати в тих випадках, коли проводяться технологічні операції з виробництва біологічних препаратів, які мають імунологічний механізм дії (наприклад, вакцини, алергени).  Клітиннотерапевтичні препарати  Цю категорію слід обрати в тих випадках, коли проводяться технологічні операції з виробництва клітиннотерапевтичних препаратів. Етапи виробництва клітиннотерапевтичну препарату відповідно до сертифікату GMP – це операції, які не регулюються Директивою 2004/23/EC.  Геннотерапевтичні препарати  Цю категорію слід обрати в тих випадках, коли проводятьс технологічні операції з виробництва геннотерапевтичних препаратів. Операції з виробництва геннотерапевтичну препарату відповідно до сертифікату GMP – це операції, які не регулюються Директивою 2004/23/EC.  Біотехнологічні препарати  Біотехнологія – це використання генномодифікованих клітин ссавців або мікроорганізмів (наприклад бактерії чи дріжджові гриби) або біологічних субстанцій (наприклад ферменти) для виробництва біологічних препаратів. Цю категорію слід обрати в тих випадках, коли проводяться технологічні операції з виготовлення біологічних препаратів за допомогою біотехнології.  Препарати, екстраговані з тканин людини або тварин  Цю категорію слід обрати в тих випадках, коли проводяться технологічні операції з виготовлення біологічного препарату, який містить діючу речовину, одержану із сировини людського або тваринного походження (клітини, тканини, рідини), за виключенням крові людини, клітин або тканин людини, які можуть бути більш правильно класифіковані як «Препарати крові», «Клітиннотерапевтичні препарати» або «Препарати тканинної інженерії».  Препарати тканинної інженерії  Цю категорію слід обрати в тих випадках, коли проводяться технологічні операції з виробництва препаратів тканинної інженерії.  Інші біологічні лікарські засоби (зазначити)  Цю категорію слід обрати в тих випадках, коли проводяться технологічні операції з виробництва біологічного препарату, який містить біологічну діючу речовину, яка не підпадає під зазначені вище категорії. |

1.3.1.1  Препарати крові

1.3.1.2  Імунобіологічні препарати

1.3.1.3  Клітиннотерапевтичні препарати

1.3.1.4  Геннотерапевтичні препарати

1.3.1.5  Біотехнологічні препарати

1.3.1.6  Екстраговані препарати з тканин людини або тварин

1.3.1.7  Препарати тканинної інженерії

1.3.1.8  Інші біологічні лікарські засоби <зазначити>

1.3.2 Сертифікація серії (перелік видів продукції)

|  |
| --- |
| Цей розділ слід заповнювати стосовно сертифікації готової лікарської форми біологічного препарату уповноваженою особою. Необхідно зробити відмітки в п. 1.1.3 або 1.2.2 відповідно для відображення виду лікарської форми, що сертифікується. |

1.3.2.1  Препарати крові

1.3.2.2  Імунобіологічні препарати

1.3.2.3  Клітиннотерапевтичні препарати

1.3.2.4  Геннотерапевтичні препарати

1.3.2.5  Біотехнологічні препарати

1.3.2.6  Екстраговані препарати з тканин людини або тварин

1.3.2.7  Препарати тканинної інженерії

1.3.2.8  Інші біологічні лікарські засоби <зазначити>

* 1. Інші продукти або виробнича діяльність

|  |
| --- |
| Примітка: якщо виробник проводить виробничі операції з виготовлення лікарських форм із рослинної сировини або гомеопатичних лікарських форм (наприклад таблетки), додатково до запису у наступному розділі необхідно зробити запис для відповідної лікарської форми (розділи 1.1 - 1.2). Якщо дільниця проходить сертифікацію тільки для виробничих операцій щодо продуктів з рослинної сировини або гомеопатичних продуктів, тоді для відповідних лікарських форм необхідно зробити уточнюючу примітку («тільки продукти з рослинної сировини» або «тільки гомеопатичні продукти»). |

1.4.1 Виробництво:

1.4.1.1  Продукти з рослинної сировини

1.4.1.2  Гомеопатичні продукти

1.4.1.3  Інші <зазначити>

1.4.2 Стерилізація діючих речовин/допоміжних речовин/готової продукції:

|  |
| --- |
| Цей розділ слід заповнювати, якщо операції із стерилізації не проводяться в ході процесу виробництва лікарської форми, наприклад якщо власник сертифікату представляє контрактну дільницю із стерилізації, що здійснює гамма-випромінювання продукції для інших виробників. |

1.4.2.1  Фільтрація

1.4.2.2  Сухожарова стерилізація

1.4.2.3  Стерилізація паром

1.4.2.4  Хімічна

1.4.2.5  Гамма-випромінювання

1.4.2.6  Електронне проміння

1.4.3  Інші <зазначити>

|  |
| --- |
| Приклади операцій, які мають бути зазначені в п. 1.4.3  «Зберігання»  Наприклад в цьому пункті слід зазначати «зберігання», якщо дільниця проводить тільки сертифікацію серії та зберігання лікарських засобів. Також у цей розділ може бути включене зберігання зразків для вивчення стабільності, якщо таке зберігання здійснюється як специфічна діяльність сертифікованої дільниці.  «Виробництво матеріалів допоміжних речовин»  Необхідно зазначити найменування допоміжної речовини, на яку розповсюджується сертифікат відповідності GMP. В розділі для уточнюючих приміток необхідно зазначити короткий виклад відомостей про природу допоміжної речовини і вид виробничих операцій, які сертифікуються. |

1.5 Пакування

1.5.1 Первинне пакування

|  |
| --- |
| Пакування стерильного продукту у первинне пакування вважається включеним до технологічних операцій, включених в розділ 1.1 стосовно, за винятком випадків, коли в уточнюючих примітках до певної лікарської форми зазначається інше. |

1.5.1.1  Капсули, тверді желатинові

1.5.1.2  Капсули, м’які желатинові

1.5.1.3  Жувальна гума

1.5.1.4  Імпрегновані матриці

1.5.1.5  Рідини для зовнішнього застосування

1.5.1.6  Рідини для внутрішнього застосування

1.5.1.7  Медичні гази

1.5.1.8  Інші тверді лікарські форми

1.5.1.9  Препарати під тиском

1.5.1.10  Джерела радіонуклідів

1.5.1.11  М’які лікарські форми

1.5.1.12  Супозиторії

1.5.1.13  Таблетки

1.5.1.14  Трансдермальні пластирі

1.5.1.15  Стоматологічні матеріали

1.5.1.16  Ветеринарні премікси

1.5.1.17  Інші нестерильні лікарські засоби <зазначити>

|  |
| --- |
| Приклади операцій, які мають бути зафіксовані в п. 1.5.1.17 «Інші нестерильні лікарські засоби»  Якщо сертифікована дільниця проводить пакування у первинне пакування, а не фактичне виробництво лікарської форми (наприклад імплантати), яка далі проходить фінішну стерилізацію, в розділі «Інші нестерильні лікарські засоби» 1.5.1.17 необхідно зазначити наступне:  «Первинне пакування (назва лікарської форми), що проходить фінішну стерилізацію» |

5.2  Вторинне пакування

|  |
| --- |
| У разі сертифікації операції пакування у вторинне пакування передбачається, що ця операція стосується всіх лікарських форм, якщо в уточнюючих примітках не зазначається інше. |

1.6 Випробування контролю якості

|  |
| --- |
| Випробування контролю якості, включені до сертифікату відповідності GMP, зазначаються за допомогою наступних категорій. |

1.6.1  Мікробіологічні: стерильність

1.6.2  Мікробіологічні: мікробіологічна чистота

1.6.3  Хімічні/фізичні

1.6.4  Біологічні

Будь-які обмеження або уточнюючі примітки стосовно предмету зазначених виробничих операцій

|  |
| --- |
| Якщо уточнюючі примітки не призначені для надання загального коментаря щодо операцій, які проводяться на дільниці, тоді необхідно зазначити цифрове посилання відповідно до переліку формату сертифікату відповідності GMP, якщо застосовуються уточнююча примітка або обмеження.  Примітки можуть включатись як конфіденційні або відкриті примітки. Конфіденційні примітки доступні для огляду лише для компетентних органів (зареєстрованих користувачів), а відкриті примітки доступні для всіх.  Уточнюючі примітки щодо подовження або обмеження терміну дії сертифікату відповідності GMP, вносяться в розділі для відкритих приміток. |

**2. ІМПОРТ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ**

2.1 Випробування контролю якості імпортованих лікарських засобів

|  |
| --- |
| Якщо на дільниці, розташованій в Європейській економічній зоні, проводяться випробування контролю якості по відношенню до імпортованих лікарських засобів, тоді в наступних розділах необхідно зазначити сертифіковані категорії випробувань. Цей розділ слід заповнювати необхідними відомостями, навіть якщо дані внесені в розділі 1.6. |

2.1.1  Мікробіологічні: стерильність

2.1.2  Мікробіологічні: мікробіологічна чистота

2.1.3  Хімічні/фізичні

2.1.4  Біологічні

2.2 Сертифікація серії імпортованих лікарських засобів

|  |
| --- |
| Цей розділ необхідно заповнювати в тому випадку, якщо операції, які сертифікуються для дільниці, розташований в Європейській економічній зоні, включають сертифікацію серії імпортованого готового продукту або лікарської форми у формі in-bulk, яка після імпорту проходить етап пакування. Якщо сертифікована дільниця самостійно здійснює фізичний імпорт, тоді необхідно зафіксувати це в розділі 2.3.1.  Для виробників досліджуваних лікарських засобів (Додаток 2) проведення сертифікації серії імпортованих препаратів порівняння необхідно зазначати в уточнюючих примітках до відповідної категорії продукції. |

2.2.1  Стерильні продукти

2.2.1.1  Асептично виготовлені

2.2.1.2  Виготовлені з фінішною стерилізацією

2.2.2  Нестерильні продукти

2.2.3 Біологічні лікарські засоби

|  |
| --- |
| Відповідна лікарська форма, зазначена у пунктах 2.2.1 або 2.2.2, має бути також зазначена і в пункті вище, і в наступних категоріях біологічних препаратів |

2.2.3.1  Препарати крові

2.2.3.2  Імунобіологічні препарати

2.2.3.3  Клітиннотерапевтичні препарати

2.2.3.4  Геннотерапевтичні препарати

2.2.3.5  Біотехнологічні препарати

2.2.3.6  Екстраговані препарати з тканин людини або тварин

2.2.3.7  Препарати тканинної інженерії

2.2.3.8  Інші біологічні лікарські засоби <зазначити>

2.3 Інша діяльність з імпорту (інша діяльність з імпорту, не приведена вище)

2.3.1  Дільниця фізичного імпорту

|  |
| --- |
| Помітка в цьому розділі означає, що дільниця сертифікована для одержання та зберігання імпортованої продукції, яка очікує сертифікації уповноваженою особою. Операцію з сертифікації уповноваженою особою необхідно окремо зазначити відносно відповідних категорій продукції в розділі 2.2. |

2.3.2  Імпорт проміжної продукції, що проходить подальшу обробку

|  |
| --- |
| Необхідно зазначити вид проміжної продукції, наприклад гранулят, стерильна діюча речовина, частково виготовлений біологічний препарат. |

2.3.4  Інші <зазначити>

Будь-які обмеження або уточнюючі примітки стосовно обсягу зазначених операцій з імпорту

|  |
| --- |
| Якщо уточнюючі примітки не призначені для надання загального коментаря щодо операцій, які проводяться на дільниці, тоді необхідно зазначити цифрове посилання відповідно до переліку формату сертифікату відповідності GMP, якщо застосовуються уточнююча примітка або обмеження.  Примітки можуть включатись як конфіденційні або відкриті примітки. Конфіденційні примітки доступні для огляду лише для компетентних органів (зареєстрованих користувачів), а відкриті примітки доступні для всіх. Уточнюючі примітки щодо подовження або обмеження терміну дії сертифікату відповідності GMP, вносяться в розділі для відкритих приміток. |

**3. ВИРОБНИЧІ ОПЕРАЦІЇ – ДІЮЧІ РЕЧОВИНИ**

Діюча речовина:

|  |
| --- |
| В цьому розділі необхідно вказати назву діючої речовини, яка виробляється на дільниці, а в розділах 3.1 – 3.5 необхідно визначити відповідні виробничі дільниці, які сертифікуються по відношенню до діючої речовин. Цей порядок необхідно виконувати для кожної діючої речовини, що виробляється на дільниці. Якщо дільниця здійснює виробництво проміжної продукції діючої речовини, в цьому розділі необхідно ввести текст «проміжний(і) продукт(и) діючої речовини», а також вказати відповідні виробничі операції у встановленому порядку. Назву проміжної продукції діючої речовини необхідно вказати в якості уточнюючої примітки.  Контроль якості під час випуску у реальному часі  Якщо виробник діючої речовини вважається сертифікованим на відповідність GMP по відношенню до здійснення контролю якості під час випуску в реальному часі, це необхідно зазначити в уточнюючих примітках до відповідної діючої речовини. Також в уточнюючих примітках необхідно вказати ліцензований вид контролю якості під час випуску у реальному часі. |

3.1 Виробництво діючої речовини шляхом хімічного синтезу

|  |
| --- |
| 3.1.1 відноситься до етапів від виробництва визначеної вихідної сировини до етапу перед виготовленням технологічної діючої речовини |

3.1.1  Виготовлення проміжних продуктів діючої речовини

3.1.2  Виробництво технологічної діючої речовини

3.1.3  Утворення солей / етапи очищення: <зазначити> (наприклад кристалізація)

3.1.4  Інші <зазначити>

3.2 Екстракція діючої речовини з сировини природнього походження

|  |
| --- |
| Пункти 3.2.1, 3.2.2 і 3.2.3 заповнюють в тому випадку, якщо сертифікаційний орган не вважає операції частковим виробництвом лікарського засобу, а отже не можуть бути вказані в розділі 1.3 сертифікату відповідності GMP. Пункт 3.2.5 відноситься або до фізичної, або хімічної модифікації екстрагованої діючої речовини. Такі операції, як сушка або подрібнення, фіксуються в розділі загальних фінішних етапів (3.5).  Термін «екстракція», що застосовується в назві цього розділу – це загальний термін, який охоплює низку методів, за допомогою яких можна виділити діючу речовину із природного джерела. Декілька прикладів:  - екстракцію рослинної речовини з рослин необхідно зазначати в п. 3.2.1.  - очищення рослинного екстракту шляхом дистиляції або фракційного переганяння зазначають в п. 3.2.6 із зазначенням посилання на рослинне джерело, з якого було одержано екстракт (п. 3.2.1.).  - виробництво газової діючої речовини шляхом процесу сепарації повітря зазначають в п. 3.2.7. |

3.2.1  Екстракція речовини із рослинної сировини

3.2.2  Екстракція речовини із сировини тваринного походження

3.2.3  Екстракція речовини із сировини людини

3.2.4  Екстракція речовини із сировини мінерального походження

3.2.5  Модифікація екстрагованої речовини <зазначити тип сировини 1, 2, 3, 4>

3.2.6  Очищення екстрагованої речовини <зазначити тип сировини 1, 2, 3, 4>

3.2.7  Інші <зазначити

3.3 Виробництво діючої речовини шляхом біологічних процесів

|  |
| --- |
| Цей розділ заповнюють в тому випадку, якщо вважається, що виробничі операції по відношенню до біологічної діючої речовини не охоплені розділом 1.3 сертифікату GMP. |

3.3.1  Ферментація

3.3.2  Культивування клітин <зазначити вид клітини> (наприклад, ссавці / бактерії)

3.3.3  Виділення / очищення

3.3.4  Модифікація

3.3.5  Інші <зазначити>

3.4 Виробництво стерильної діючої речовини (заповнити розділи 3.1, 3.2, 3.3, якщо вони застосовні)

|  |
| --- |
| Цей розділ заповнюють відносно сертифікації таких етапів виробничого процесу, в результаті яких одержують стерильність діючої речовини. Якщо компетентний орган вважає, що етапи, в результаті яких одержують стерильність діючої речовини, становляться часткове виробництво лікарського засобу, тоді необхідно зробити відповідні відмітки в розділі 1.1. сертифікату GMP. |

3.4.1  Асептично виготовлена

3.4.2  Виготовлена з фінішною стерилізацією

3.5 Загальні завершальні стадії

3.5.1  Обробка фізичними методами <зазначити> (наприклад, сушка, здрібнення / мікронізація, калібрування)

3.5.2  Пакування у первинну упаковку (укладання / закупорювання діючої речовини у пакувальному матеріалі, що має прямий контакт з речовиною)

3.5.3  Пакування у вторинну упаковку (вставлення закупореної первинної упаковки у зовнішній пакувальний матеріал або контейнер. Ця стадія також включає маркування матеріалу, що може наноситись з метою ідентифікації або простежуваності (нанесення номеру серії) діючої речовини)

3.5.4  Інші <зазначити> (щодо незазначених вище операцій)

3.6 Випробування контролю якості

|  |
| --- |
| Цей розділ заповнюють по відношенню до випробувань контролю якості діючих речовин або проміжних продуктів, які виготовляються на дільниці. Цей розділ обов’язково заповнювати, навіть якщо внесені відомості в розділах 1.6 і 2.1 стосовно лікарських засобів, що виробляються на цій же дільниці.  Дільниця, сертифікована на відповідність GMP за п. 3.6.3, вважається сертифікованою по відношенню до мікробіологічного контролю, окрім контролю стерильності (тобто робіт, передбачених п. 3.6.2), якщо в розділі для наведень обмежень / уточнюючих приміток не буде зазначено іншого. |

3.6.1  Фізичні / хімічні випробування

3.6.2  Мікробіологічні випробування (окрім випробувань стерильності)

3.6.3  Мікробіологічні випробування (у т.ч. випробування стерильності)

3.6.4  Біологічні випробування

**4. ІНША ДІЯЛЬНІСТЬ – ДІЮЧІ РЕЧОВИНИ**

|  |
| --- |
| Цей розділ заповнюють по відношенню до операцій, які не були описані в попередніх розділах. Також необхідно ввести опис операцій. |

<зазначити>

*Будь-які обмеження або уточнюючі примітки стосовно зазначених виробничих операцій*

|  |
| --- |
| Якщо уточнюючі примітки не призначені для надання загального коментаря щодо операцій, які проводяться на дільниці, тоді необхідно зазначити цифрове посилання відповідно до переліку формату сертифікату відповідності GMP, якщо застосовуються уточнююча примітка або обмеження. Якщо примітки стосуються певної діючої речовини, в примітках необхідно зазначити назву цієї речовини, а також цифрове посилання до відповідних видів операцій.  Примітки можуть включатись як конфіденційні або відкриті примітки. Конфіденційні примітки доступні для огляду лише для компетентних органів (зареєстрованих користувачів), а відкриті примітки доступні для всіх. Уточнюючі примітки щодо подовження або обмеження терміну дії сертифікату відповідності GMP, вносяться в розділі для відкритих приміток. |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| E:\Эксперт\Наталия\13 08 2014\72087_eu_flag_bw_lg.gif | **ЄВРОПЕЙСЬКА КОМІСІЯ**  **EUROPEAN COMMISSION**  ГЕНЕРАЛЬНИЙ ДИРЕКТОРАТ ОХОРОНИ ЗДОРОВ’Я ТА ЗАХИСТУ СПОЖИВАЧІВ / HEALTH & CONSUMER PROTECTION DIRECTORATE- GENERAL  Охорона здоров’я населення та оцінка ризиків в сфері лікарських засобів/  Public Health and Risk Assessment Pharmaceuticals | E:\Эксперт\Наталия\13 08 2014\emea-2010.jpg |

Форми, якими користуються регуляторні органи

**Звіт за результатами інспекції GMP – Єдиний формат Європейського Союзу[[10]](#footnote-10)**

Зміст:

• Звіт за результатами інспекції GMP – Єдиний формат Європейського Союзу

• Визначення важливих типів невідповідностей

**Звіт за результатами інспекції GMP – Єдиний формат Європейського Союзу1**

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Код звіту:** | | |  | | | |
| **Найменування продукції та лікарської(их) форми(форм):** | | | | | | |
| *Цей розділ представляє значення для перевірок, які проводяться за запитом Європейського агентства лікарських засобів, в інших випадках цей розділ необхідний тільки для перевірок щодо певної продукції.* | | | | | | |
| **Об’єкт(и) інспектування:** | | | | | | |
| *Назва та повна адреса об’єкту інспектування, у тому числі точне розташування / призначення перевірених виробництв.* | | | | | | |
| *Код в EudraGMP* | | | | | | |
| *Ідентифікаційні дані розташування об’єкту (номер в універсальній системі нумерації даних / координати GPS)* | | | | | | |
| **Діяльність, що проводиться на дільниці:** | | | | | | |
| *Діяльність, що проводиться:* | | | | *Для заст. людиною* | *У ветеринарії* | *ДЛЗ* |
| *Виробництво готової продукції* | | | | □ | □ | □ |
| *Стерильні продукти* | | | | □ | □ | □ |
| *Нестерильні продукти* | | | | □ | □ | □ |
| *Біологічні препарати* | | | | □ | □ | □ |
|  | | | |  |  |  |
| *Стерилізація допоміжних речовин, діючих речовин або лікарських засобів* | | | | □ | □ | □ |
| *Первинне пакування* | | | | □ | □ | □ |
| *Вторинне пакування* | | | | □ | □ | □ |
| *Випробування контролю якості* | | | | □ | □ | □ |
| *Імпорт* | | | | □ | □ | □ |
| *Сертифікація серії* | | | | □ | □ | □ |
| *Зберігання та дистрибуція* | | | | □ | □ | □ |
| *Виробництво діючої речовини* | | | | □ | □ | □ |
| *Інші \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_* | | | | □ | □ | □ |
| **Дата(и) інспекції:** | | *День(дні), місяць, рік.* | | | | |
| **Інспектор(и) та експерт(и):** | | | | | | |
| *ПІБ інспектора(ів).*  *ПІБ експерта/спеціаліста з оцінки (за наявності).*  *Найменування компетентного(их) органу(ів).* | | | | | | |
| **Посилання на документи:** | Номер реєстраційного посвідчення та/або ліцензії на виробництво.  Код(и) в Європейському агентстві лікарських засобів, якщо інспекцію проводять за запитом агентства. | | | | | |

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **Вступ:** | | | | |
| Коротка презентація компанії та діяльності, яку вона проводить. | | | | |
| Стосовно інспекцій, які проводяться у країнах за межами Європейської Економічної зони, необхідно зазначити, чи був проінформований компетентний орган країни, у якій була проведена інспекція, і чи приймав він участь в ній. | | | | |
| Дата попередньої інспекції. | | | | |
| ПІБ інспектора(ів), що брали участь у попередній інспекції. | | | | |
| Основні зміни, що відбулись з моменту останньої інспекції. | | | | |
| **Короткий звіт результатів проведених інспекційних робіт:** | | | | |
| Сфера інспектування: | | | *Короткий опис інспекції (перевірка стосовно продукції, процесів та/або загальна інспекція відповідності GMP, зазначення певних лікарських форм, за необхідності). Необхідно зазначити підстави для інспекції (наприклад, нова заява на реєстрацію, регулярна інспекція, розслідування дефекту якості продукції).* | |
| Перевірена(і) область(і) та основні етапи / історія інспекції | | | *Необхідно зазначити кожну перевірену область.* | |
| **Діяльність, що не була перевірена:** | | | | |
| *За необхідності, слід зазначити області чи види діяльності, що не були перевірені в ході цієї інспекції.* | | | | |
| **Персонал, що брав участь під час інспекції:** | | | | |
| *Необхідно означити ПІБ і посади ключового персоналу, що брав участь (навести перелік у додатку).* | | | | |
| **Результати та зауваження інспекторів стосовно перевірки та невідповідностей:** | | | | |
| *Відповідні заголовки із Правил, що регулюють лікарські засоби в Європейському Співтоваристві, Належна виробнича практика для лікарських засобів, том IV.* | | | | |
| *В цьому розділі можуть бути наведені посилання результатів на виявлені невідповідності із представленням пояснень для класифікації.* | | | | |
| *Якщо компетентному органу було надане досьє виробничої дільниці, прийнятне для звітного органу, допускається скорочення детального описового тексту цього розділу.* | | | | |
| Необхідні заголовки | *Короткий огляд результатів останньої інспекції та вжитих коригувальних заходів.* | | | |
| За необхідності, можуть бути додані нові заголовки | | | |  |
| *Управління якістю* | | | | |
| *Персонал* | | | | |
| *Приміщення та обладнання* | | | | |
| *Документація* | | | | |
| *Технологічний процес* | | | | |
| *Контроль якості* | | | | |
| *Виробництво та аналіз за контрактом* | | | | |
| *Рекламації та відкликання продукції* | | | | |
| *Самоінспекція* | | | | |
| Дистрибуція і відвантаження: | | *Наприклад, відповідність належній практиці дистрибуції* | | |
| Питання, підняті стосовно оцінки заяви на реєстрацію ЛЗ: | | *Наприклад, інспекції перед видачою реєстраційного посвідчення* | | |
| Інші визначені специфічні питання: | | *Наприклад, відповідні зміни у майбутньому, оголошені компанією* | | |
| Досьє виробничої дільниці: | | *Оцінка ДВД, за його наявності, дата складення ДВД* | | |

|  |  |
| --- | --- |
| **Інше:** | |
| Взяті проби | |
| **Додатки:** | |
| *Перелік будь-яких додатків* | |
| **Перелік невідповідностей, класифікованих як критичні, суттєві та інші:** | |
| *Необхідно навести перелік всіх невідповідностей і зазначити відповідні посилання до вимог Настанови з GMP ЄС та інші відповідно настанови ЄС.* | |
| *Необхідно навести всі виявлені невідповідності, навіть якщо коригувальні заходи були вжиті одразу після виявлення.* | |
| *Якщо невідповідності стосуються оцінки заяви на реєстрацію лікарського засоби, необхідно чітко зазначити це.* | |
| *Необхідно попросити компанію повідомити інспекційному органу орієнтовний графік коригувальних заходів та стан їх виконання.* | |
| **Коментарі інспекторів щодо відповіді виробника на результати інспекції:** | |
| *Тобто чи прийнятні надані відповіді?* | |
| **Коментарі інспекторів щодо питань, піднятих у звіті з оцінки** | |
|  | |
| **Рекомендації щодо подальших заходів (за наявності):** | |
| *Для комітету, який звернувся із запитом інспектування, або компетентному органу / правоохоронному органу інспектованої дільниці.* | |
| **Резюме та висновки:** | |
| *Інспектор(и) має(ють) вказати, чи відповідає діяльність виробника або імпортера в рамках інспекції вимогам Директив(и) 2003/94/EC та/або 91/412/EEC, чи ні, а також чи є прийнятним виробник або імпортер щодо відповідної продукції. (Це стосується ситуацій, коли існує певна ступінь невідповідності, проте погоджений план коригувальних дій, і в інспектора немає підстав вважати, що цей план не буде виконаний, або якщо відсутня пряма небезпека для здоров’я населення).* | |
| **ПІБ:** | *Інспектор(и) / спеціалісти з оцінки, що брали участь в інспекції, мають* ***підписати і датувати*** *звіт за результатами інспекції.* |
|  |  |
| **Підпис(и):** |  |
|  |  |
| **Установа(и):** |  |
|  |  |
| **Дата:** |  |
|  |  |
| **Розсилка звіту:** | *Стосовно інспекцій, які проводяться за запитом Європейського агентства лікарських засобів, необхідно переправити йому звіт за результатами інспекції.* |

Визначення важливих типів невідповідностей

1 Критична невідповідність:

Невідповідність, що призвела до виготовлення продукту, який наносить шкоду людині або тварині, або продукту, що може призвести до шкідливого залишкового ефекту в тварині, призначеної для виготовлення продуктів харчування, або призводить до суттєвого ризику виготовлення такого продукту.

2 Суттєва невідповідність:

Некритична невідповідність:

призвела або може призвести до виготовлення продукту, який не відповідає вимогам реєстраційного посвідчення на нього;

або

свідчить про суттєве відхилення від належної виробничої практики ЄС;

або

(на території ЄС) свідчить про суттєве відхилення від умов реєстраційного посвідчення;

або

свідчить про недотримання задовільних процедур випуску серій або (на території ЄС) невиконання уповноваженою особою своїх правових обов’язків;

або

комбінація декількох «інших» невідповідностей, кожна з яких окремо не є суттєвою, проте у сукупності представляють суттєву невідповідність і має пояснюватись та повідомлятись як «суттєва невідповідність»;

3. Інша невідповідність:

Невідповідність, яка не підпадає під категорію критичної чи суттєвої, проте свідчить про відхилення від належної виробничої практики.

(Невідповідність класифікується як «інша», якщо вона вважається несуттєвою або якщо недостатньо інформації для її класифікації як суттєвої чи критичної).

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| E:\Эксперт\Наталия\13 08 2014\72087_eu_flag_bw_lg.gif | **ЄВРОПЕЙСЬКА КОМІСІЯ**  **EUROPEAN COMMISSION**  ГЕНЕРАЛЬНИЙ ДИРЕКТОРАТ ОХОРОНИ ЗДОРОВ’Я ТА ЗАХИСТУ СПОЖИВАЧІВ / HEALTH & CONSUMER PROTECTION DIRECTORATE- GENERAL  Охорона здоров’я населення та оцінка ризиків в сфері лікарських засобів/  Public Health and Risk Assessment Pharmaceuticals | E:\Эксперт\Наталия\13 08 2014\emea-2010.jpg |

Форми, якими користуються регуляторні органи

**Базовий формат ліцензії на виробництво Європейського Союзу**

Зміст:

• Формат ліцензії на виробництво Європейського Союзу

• ДОДАТКИ 1 та/або 2 – Дія ліцензії

• ДОДАТОК 3 (Додатково) – Адреса(и) виробничих дільниць за контрактом

• ДОДАТОК 4 (Додатково) – Адреса(и) лабораторій за контрактом

• ДОДАТОК 5 (Додатково) – ПІБ уповноваженої особи

• ДОДАТОК 6 (Додатково) – ПІБ особи, відповідальної за контроль якості / виробництво

• ДОДАТОК 7 (Додатково) – Дата інспекції, за результатами якої було видано ліцензію

• ДОДАТОК 8 (Додатково) – Продукція, дозволена для виробництва/імпорт

**Формат ліцензії на виробництво[[11]](#footnote-11),[[12]](#footnote-12) Європейського Союзу**

1. Номер ліцензії

2. Найменування власника ліцензії

3. Адреса(и) виробничої(их) дільниці(ць)

(Мають бути наведені всі ліцензовані дільниці, якщо на них не видані окремі ліцензії)

4. Юридична адреса власника ліцензії

5. Дія ліцензії та лікарські форми2 ДОДАТОК 1 та/або ДОДАТОК 2

(для окремих дільниць використовувати окремі додатки, якщо вони не включені до окремих ліцензій)

6. Правові підстави видачі ліцензії

7. ПІБ відповідальної посадової особи компетентного органу країни-члена, який видає виробничу ліцензію

8. Підпис

9. Дата

10. Додатки Додаток 1 та/або Додаток 2

Додаткові додатки за необхідності:

Додаток 3 (адреси виробничих дільниць за контрактом)

Додаток 4 (адреси лабораторій за контрактом)

Додаток 5 (ПІБ уповноваженої особи)

Додаток 6 (ПІБ відповідальних осіб)

Додаток 7 (Дата інспекції, за результатами якої видано ліцензію, масштаб останньої інспекції)

Додаток 8 (Продукція, ліцензована для виробництва / імпорту)[[13]](#footnote-13)

**ДОДАТОК 1**

**ПРЕДМЕТ ЛІЦЕНЗІЇ** (видалити незастосовані розділи)

Назва та місцезнаходження виробничої дільниці:

|  |
| --- |
| □ Лікарські засоби для застосування людиною  □ Лікарські засоби для застосування у ветеринарії |

|  |
| --- |
| ЛІЦЕНЗОВАНІ ОПЕРАЦІЇ  □ Виробничі операції (відповідно до розділу 1)  □ Імпорт лікарських засобів (відповідно до розділу 2) |

|  |  |
| --- | --- |
| **Розділ 1 - ВИРОБНИЧІ ОПЕРАЦІЇ** | |
| **1.1** | **Стерильні продукти** |
|  | * + 1. *Асептично виготовлені (технологічні операції щодо наступних лікарських форм)*        1. Рідини в упаковках великого об’єму        2. Ліофілізати        3. М’які лікарські форми        4. Рідини в упаковках малого об’єму        5. Тверді лікарські форми та імплантати        6. Інші препарати, що виготовляються в асептичних умовах |
|  | * + 1. *Продукти, що проходять фінішну стерилізацію (технологічні операції щодо наступних лікарських форм)*   1.1.2.1 Рідини в упаковках великого об’єму   * + - 1. М’які лікарські форми       2. Рідини в упаковках малого об’єму       3. Тверді лікарські форми та імплантати       4. Інші препарати, що виготовляються з фінішною стерилізацією <зазначити> |
|  | *1.1.3 Сертифікація серії* |
| 1.2 | *Нестерильні продукти* |
|  | * + 1. *Нестерильні продукти (технологічні операції щодо наступних лікарських форм)*        1. *Капсули, тверді желатинові*        2. *Капсули, м’які желатинові*        3. *Жувальна гума*        4. *Імпрегновані матриці*        5. *Рідини для зовнішнього застосування*        6. *Рідини для внутрішнього застосування*        7. *Медичні гази*        8. *Інші тверді лікарські форми*        9. *Препарати під тиском*        10. *Джерела радіонуклідів*        11. *М’які лікарські форми*        12. *Супозиторії*        13. *Таблетки*        14. *Трансдермальні пластирі*        15. *Стоматологічні матеріали*        16. *Ветеринарні премікси*        17. *Інші нестерильні лікарські засоби <зазначити>* |
|  | *1.2.2 Сертифікація серії* |
| 1.3 | *Біологічні лікарські засоби* |
|  | * + 1. *Біологічні лікарські засоби (перелік видів продукції)*        1. *Препарати крові*        2. *Імунобіологічні препарати*        3. *Клітиннотерапевтичні препарати*        4. *Геннотерапевтичні препарати*        5. *Біотехнологічні препарати*        6. *Екстраговані препарати з тканин людини або тварин*        7. *Препарати тканинної інженерії*        8. *Інші біологічні лікарські засоби <зазначити>* |
|  | * + 1. *Сертифікація серії (перелік видів продукції)*        1. *Препарати крові*        2. *Імунобіологічні препарати*        3. *Клітиннотерапевтичні препарати*        4. *Геннотерапевтичні препарати*        5. *Біотехнологічні препарати*        6. *Екстраговані препарати з тканин людини або тварин*        7. *Препарати тканинної інженерії*        8. *Інші біологічні лікарські засоби <зазначити>* |
| 1.4 | *Інші продукти або виробнича діяльність* |
|  | * + 1. *Виробництво:*        1. *Продукти з рослинної сировини*        2. *Гомеопатичні продукти*        3. *Інші <зазначити>* |
|  | * + 1. *Стерилізація діючих речовин/допоміжних речовин/готової продукції:*        1. *Фільтрація*        2. *Сухожарова стерилізація*        3. *Стерилізація паром*        4. *Хімічна*        5. *Гамма-випромінювання*        6. *Електронне проміння* |
|  | *1.4.3 Інші <зазначити>* |
| 1.5 | *Пакування* |
|  | * + 1. *Первинне пакування*        1. *Капсули, тверді желатинові*        2. *Капсули, м’які желатинові*        3. *Жувальна гума*        4. *Імпрегновані матриці*        5. *Рідини для зовнішнього застосування*        6. *Рідини для внутрішнього застосування*        7. *Медичні гази*        8. *Інші тверді лікарські форми*        9. *Препарати під тиском*        10. *Джерела радіонуклідів*        11. *М’які лікарські форми*        12. *Супозиторії*        13. *Таблетки*        14. *Трансдермальні пластирі*        15. *Стоматологічні матеріали*        16. *Ветеринарні премікси*        17. *Інші нестерильні лікарські засоби <зазначити>* |
|  | *1.5.2 Вторинне пакування* |
| 1.6 | *Випробування контролю якості* |
|  | *1.6.1 Мікробіологічні: стерильність* |
|  | *1.6.2 Мікробіологічні: мікробіологічна чистота* |
|  | *1.6.3 Хімічні/фізичні* |
|  | *1.6.4 Біологічні* |

Будь-які обмеження або уточнюючі примітки стосовно масштабу зазначених виробничих операцій \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

|  |  |
| --- | --- |
| **Розділ 2 – ІМПОРТ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ** | |
| **2.1** | **Випробування контролю якості імпортованих лікарських засобів** |
|  | *2.1.1 Мікробіологічні: стерильність* |
|  | *2.1.2 Мікробіологічні: мікробіологічна чистота* |
|  | *2.1.3 Хімічні/фізичні* |
|  | *2.1.4 Біологічні* |
| **2.2** | **Сертифікація серії імпортованих лікарських засобів** |
|  | * + 1. *Стерильні продукти*        1. Асептично виготовлені        2. Виготовлені з фінішною стерилізацією |
|  | *2.2.2 Нестерильні продукти* |
|  | * + 1. *Біологічні лікарські засоби*        1. Препарати крові        2. Імунобіологічні препарати        3. Клітиннотерапевтичні препарати        4. Геннотерапевтичні препарати        5. Біотехнологічні препарати        6. Екстраговані препарати з тканин людини або тварин        7. Препарати тканинної інженерії        8. Інші біологічні лікарські засоби <зазначити> |
|  |  |
| **2.3** | **Інша діяльність з імпорту** (інша діяльність з імпорту, не приведена вище) |
|  | *2.3.1 Дільниця фізичного імпорту* |
|  | *2.3.2 Імпорт проміжної продукції, що проходить подальшу обробку* |
|  | *2.3.3 Біологічні активні речовини* |
|  | *2.3.4 Інші <зазначити>* |

Будь-які обмеження або уточнюючі примітки стосовно масштабу зазначених операцій імпорту \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

**ПРЕДМЕТ ЛІЦЕНЗІЇ** (видалити незастосовані розділи або зазначити «так»/«ні»)

Назва та місцезнаходження виробничої дільниці:

 Досліджувані лікарські засоби для застосування людиною (додатково)

ЛІЦЕНЗОВАНІ ОПЕРАЦІЇ

 Виробничі операції досліджуваних лікарських засобів (відповідно до розділу 1)

 Імпорт досліджуваних лікарських засобів (відповідно до розділу 2)

|  |  |
| --- | --- |
| **Розділ 1 – ВИРОБНИЧІ ОПЕРАЦІЇ ДОСЛІДЖУВАНИХ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ** | |
| **1.1** | **Досліджувані стерильні лікарські засоби** |
|  | * + 1. *Асептично виготовлені (технологічні операції щодо наступних лікарських форм)*        1. Рідини в упаковках великого об’єму        2. Ліофілізати        3. М’які лікарські форми        4. Рідини в упаковках малого об’єму        5. Тверді лікарські форми та імплантати        6. Інші препарати, що виготовляються в асептичних умовах |
|  | * + 1. *Продукти, що проходять фінішну стерилізацію (технологічні операції щодо наступних лікарських форм)*        1. Рідини в упаковках великого об’єму        2. М’які лікарські форми        3. Рідини в упаковках малого об’єму        4. Тверді лікарські форми та імплантати        5. Інші препарати, що виготовляються з фінішною стерилізацією <зазначити> |
|  | *1.1.3 Cертифікація серії* |
| 1.2 | *Досліджувані нестерильні лікарські засоби* |
|  | * + 1. *Нестерильні продукти (технологічні операції щодо наступних лікарських форм)*        1. *Капсули, тверді желатинові*        2. *Капсули, м’які желатинові*        3. *Жувальна гума*        4. *Імпрегновані матриці*        5. *Рідини для зовнішнього застосування*        6. *Рідини для внутрішнього застосування*        7. *Медичні гази*        8. *Інші тверді лікарські форми*        9. *Препарати під тиском*        10. *Джерела радіонуклідів*        11. *М’які лікарські форми*        12. *Супозиторії*        13. *Таблетки*        14. *Трансдермальні пластирі*        15. *Інші нестерильні лікарські засоби <зазначити>* |
|  | *1.2.2 Cертифікація серії* |
| 1.3 | *Досліджувані біологічні лікарські засоби* |
|  | * + 1. *Біологічні лікарські засоби (перелік видів продукції)*        1. *Препарати крові*        2. *Імунобіологічні препарати*        3. *Клітиннотерапевтичні препарати*        4. *Геннотерапевтичні препарати*        5. *Біотехнологічні препарати*        6. *Екстраговані препарати з тканин людини або тварин*        7. *Препарати тканинної інженерії*        8. *Інші біологічні лікарські засоби <зазначити>* |
|  | * + 1. *Сертифікація серії (перелік видів продукції)*        1. *Препарати крові*        2. *Імунобіологічні препарати*        3. *Клітиннотерапевтичні препарати*        4. *Геннотерапевтичні препарати*        5. *Біотехнологічні препарати*        6. *Екстраговані препарати з тканин людини або тварин*        7. *Препарати тканинної інженерії*        8. *Інші біологічні лікарські засоби <зазначити>* |
| 1.4 | *Інші досліджувані лікарські засоби або виробнича діяльність* |
|  | * + 1. *Виробництво:*        1. *Продукти з рослинної сировини*        2. *Гомеопатичні продукти*        3. *Інші <зазначити>* |
|  | * + 1. *Стерилізація діючих речовин/допоміжних речовин/готової продукції:*        1. *Фільтрація*        2. *Сухожарова стерилізація*        3. *Стерилізація паром*        4. *Хімічна*        5. *Гамма-випромінювання*        6. *Електронне проміння* |
|  | *1.4.3 Інші <зазначити>* |
| 1.5 | *Пакування* |
|  | * + 1. *Первинне пакування*        1. *Капсули, тверді желатинові*        2. *Капсули, м’які желатинові*        3. *Жувальна гума*        4. *Імпрегновані матриці*        5. *Рідини для зовнішнього застосування*        6. *Рідини для внутрішнього застосування*        7. *Медичні гази*        8. *Інші тверді лікарські форми*        9. *Препарати під тиском*        10. *Джерела радіонуклідів*        11. *М’які лікарські форми*        12. *Супозиторії*        13. *Таблетки*        14. *Трансдермальні пластирі*        15. *Інші нестерильні лікарські засоби <зазначити>* |
|  | *1.5.2 Вторинне пакування* |
| 1.6 | *Випробування контролю якості* |
|  | *1.6.1 Мікробіологічні: стерильність* |
|  | *1.6.2 Мікробіологічні: мікробіологічна чистота* |
|  | *1.6.3 Хімічні/фізичні* |
|  | *1.6.4 Біологічні* |

Будь-які обмеження або уточнюючі примітки стосовно масштабу зазначених виробничих операцій \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

|  |  |
| --- | --- |
| **Розділ 2 – ІМПОРТ ДОСЛІДЖУВАНИХ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ** | |
| **2.1** | **Випробування контролю якості імпортованих досліджуваних лікарських засобів** |
|  | *2.1.1 Мікробіологічні: стерильність* |
|  | *2.1.2 Мікробіологічні: мікробіологічна чистота* |
|  | *2.1.3 Хімічні/фізичні* |
|  | *2.1.4 Біологічні* |
| **2.2** | **Сертифікація серії імпортованих досліджуваних лікарських засобів** |
|  | * + 1. *Стерильні продукти*        1. Асептично виготовлені        2. Виготовлені з фінішною стерилізацією |
|  | *2.2.2 Нестерильні продукти* |
|  | * + 1. *Біологічні продукти*        1. Препарати крові        2. Імунобіологічні препарати        3. Клітиннотерапевтичні препарати        4. Геннотерапевтичні препарати        5. Біотехнологічні препарати        6. Екстраговані препарати з тканин людини або тварин        7. Препарати тканинної інженерії        8. Інші біологічні лікарські засоби <зазначити> |
|  |  |
| **2.3** | **Інша діяльність з імпорту** |
|  | *2.3.1 Дільниця фізичного імпорту* |
|  | *2.3.2 Імпорт проміжної продукції, що проходить подальшу обробку* |
|  | *2.3.3 Біологічні активні речовини* |
|  | *2.3.4 Інші <зазначити>* |

Будь-які обмеження або уточнюючі примітки стосовно масштабу зазначених операцій імпорту \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

**ДОДАТОК 3 (Додатково**)

Адреса(и) виробничої(их) дільниці(ць) за контрактом \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

**ДОДАТОК 4 (Додатково)**

Адреса(и) лабораторії(ій) за контрактом \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

**ДОДАТОК 5 (Додатково)**

ПІБ уповноваженої(их) особи(осіб) \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

**ДОДАТОК 6 (Додатково)**

ПІБ особи(осіб), відповідальної(их) за контроль якості \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

ПІБ особи(осіб), відповідальної(их) за виробництво \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

**ДОДАТОК 7 (Додатково)**

Дата інспекції, за результатами якої видано ліцензію дд/мм/рррр

Масштаб останньої інспекції \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

**ДОДАТОК 8 (Додатково)**

Продукція, дозволена для виробництва/імпорту (відповідно до статей 41 і 42 Директиви 2001/83/EC та/або статей 45 і 46 Директиви 2001/82/EC у поточній редакції).

\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| E:\Эксперт\Наталия\13 08 2014\72087_eu_flag_bw_lg.gif | **ЄВРОПЕЙСЬКА КОМІСІЯ**  **EUROPEAN COMMISSION**  ГЕНЕРАЛЬНИЙ ДИРЕКТОРАТ ОХОРОНИ ЗДОРОВ’Я ТА ЗАХИСТУ СПОЖИВАЧІВ / HEALTH & CONSUMER PROTECTION DIRECTORATE- GENERAL  Охорона здоров’я населення та оцінка ризиків в сфері лікарських засобів/  Public Health and Risk Assessment Pharmaceuticals | E:\Эксперт\Наталия\13 08 2014\emea-2010.jpg |

Форми, якими користуються регуляторні органи

**Формат сертифікату GMP Європейського Союзу**

(БЛАНК КОМПЕТЕНТНОГО ОРГАНУ)

Сертифікат № \_ \_ \_/\_ \_ \_/\_ \_ \_

СЕРТИФІКАТ ВІДПОВІДНОСТІ ВИРОБНИКА ВИМОГАМ GMP[[14]](#footnote-14),[[15]](#footnote-15)

Частина 1

Видано за результатами інспекції відповідно до ст. 111(5) Директиви 2001/83/EC, ст. 80(5) Директиви 2001/82/EC або ст. 15 Директиви 2001/20/EC\*

або

Видано відповідно до умов Угоди про взаємне визнання результатів інспекцій між Європейським Союзом та [партнер угоди про взаємне визнання].\*

Компетентний орган ………………………………………………………. [країна-член] підтверджує наступне:

Виробник ……………………………………………………………………………………………………………………………………………………………………

Адреса дільниці ……………………………………………………………………………………………………………………………………………………………………

пройшов інспекцію відповідно до національної програми інспектування у зв’язку із виробничою ліцензію № ………………………… згідно зі Ст. 40 Директиви 2001/83/EC / Ст. 40 Директиви 2001/82/EC / Ст. 13 Директиви 2001/20/EC \*, транспонованих у наступне національне законодавство: …………………………………………………………… \*

або

пройшов інспекцію у зв’язку із реєстраційним(и) посвідченням(и) із зазначенням виробників, розташованих за межами Європейської Економічної Зони відповідно до ст. 8(2)/33(2)/19(3)/44(3)\* Регламенту (Ради Європи) 726/2004\* або ст. 111(4) Директиви 2001/83/EC / ст. 80(4) Директиви 2001/82/EC, транспонованих у наступне національне законодавство:

………………………………………………………………………… \*

та/або\*

є виробником діючих речовин, який пройшов інспекцію відповідно до ст. 111(1) Директиви 2001/83/EC / ст. 80(1) Директиви 2001/82/EC\*, транспонованих у наступне національне законодавство: ………………………………………………………………… \*

та/або\*

є виробником допоміжних речовин, який пройшов інспекцію відповідно до ст. 111(1) Директиви 2001/83/EC\*, транспонованої у наступне національне законодавство: ……………………………………………………………………………… \*

або

Інше (зазначити): …………………………………………………………………………\*

З інформації, одержаної в ході останньої інспекції зазначеного виробника, проведеної ……/……/…… [дата], вважається, що виробник відповідає вимогам належної виробничої практики1, наведеним в Угоді про взаємне визнання між Європейським Союзом та [партнером Угоди про взаємне визнання] / принципам та настановам належної виробничої практики, викладеним у Директиві 2003/94/EC3 /16 Директиви 91/412/EEC3 /16 принципам належної виробничої практики щодо діючих речовин[[16]](#footnote-16), наведеним у статті 47 Директиви 2001/83/EC / статті 51 Директиви 2001/82/EC. \* відповідний рівень GMP, зазначений у статті 46(f) Директиви 2001/83/EC.

Цей сертифікат відображає статус виробництва станом на дату інспекції, зазначену вище. Після закінчення трьох років з дати інспекції не слід покладатись на цей сертифікат щодо відображення статусу відповідності вимогам. Однак, зазначений термін дії сертифікату може бути скорочений або подовжений із застосуванням принципів управління ризиком регуляторних органів шляхом внесення відмітки у поле «Обмеження або уточнюючі примітки».

Цей сертифікат чинний при пред’явленні всіх сторін, а також Частин 1 і 2.

Справжність цього сертифікату можна перевірити в базі даних EudraGMP. Якщо сертифікат відсутній у базі даних, просимо зв’язатись з органом видачі.

Частина 2

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| □ Лікарські засоби для застосування людиною\*  □ Лікарські засоби для застосування у ветеринарії\*  □ Досліджувані лікарські засоби для застосування людиною\* | | |
| 1 ВИРОБНИЧІ ОПЕРАЦІЇ – ЛІКАРСЬКІ ЗАСОБИ\* | | |
| **1.1** | **Стерильні продукти** |
|  | *1.1.1 Асептично виготовлені (технологічні операції щодо наступних лікарських форм)*  1.1.1.1 Рідини в упаковках великого об’єму  1.1.1.2 Ліофілізати  1.1.1.3 М’які лікарські форми  1.1.1.4 Рідини в упаковках малого об’єму  1.1.1.5 Тверді лікарські форми та імплантати  1.1.1.6 Інші препарати, що виготовляються в асептичних умовах <зазначити> |
|  | *1.1.2 Продукти, що проходять фінішну стерилізацію (технологічні операції щодо наступних лікарських форм)*  1.1.2.1 Рідини в упаковках великого об’єму  1.1.2.2 М’які лікарські форми  1.1.2.3 Рідини в упаковках малого об’єму  1.1.2.4 Тверді лікарські форми та імплантати  1.1.2.5 Інші препарати, що виготовляються з фінішною стерилізацією <зазначити> | |
|  | *1.1.3 Сертифікація серії* | |
| **1.2** | **Нестерильні продукти** | |
|  | *1.2.1 Нестерильні продукти (технологічні операції щодо наступних лікарських форм)*  1.2.1.1 Капсули, тверді желатинові  1.2.1.2 Капсули, м’які желатинові  1.2.1.3 Жувальна гума  1.2.1.4 Імпрегновані матриці  1.2.1.5 Рідини для зовнішнього застосування  1.2.1.6 Рідини для внутрішнього застосування  1.2.1.7 Медичні гази  1.2.1.8 Інші тверді лікарські форми  1.2.1.9 Препарати під тиском  1.2.1.10 Джерела радіонуклідів  1.2.1.11 М’які лікарські форми  1.2.1.12 Супозиторії  1.2.1.13 Таблетки  1.2.1.14 Трансдермальні пластирі  1.2.1.15 Стоматологічні матеріали  1.2.1.16 Ветеринарні премікси  1.2.1.17 Інші нестерильні лікарські засоби <зазначити> | |

* + 1. *Сертифікація серії*

|  |  |
| --- | --- |
| ***1.3*** | ***Біологічні лікарські засоби*** |
|  | *1.3.1 Біологічні лікарські засоби*  *1.3.1.1 Препарати крові*  *1.3.1.2 Імунобіологічні препарати*  *1.3.1.3 Клітиннотерапевтичні препарати*  *1.3.1.4 Геннотерапевтичні препарати*  *1.3.1.5 Біотехнологічні препарати*  *1.3.1.6 Препарати, екстраговані з тканин людини або тварин*  *1.3.1.7 Препарати тканинної інженерії*  *1.3.1.8 Інші біологічні лікарські засоби <зазначити>* |
|  | *1.3.2 Сертифікація серії (перелік видів продукції)*  *1.3.2.1 Препарати крові*  *1.3.2.2 Імунобіологічні препарати*  *1.3.2.3 Клітиннотерапевтичні препарати*  *1.3.2.4 Геннотерапевтичні препарати*  *1.3.2.5 Біотехнологічні препарати*  *1.3.2.6 Препарати, екстраговані з тканин людини або тварин*  *1.3.2.7 Препарати тканинної інженерії*  *1.3.2.8 Інші біологічні лікарські засоби <зазначити>* |
| ***1.4*** | ***Інші продукти або технологічна діяльність*** |
|  | *1.4.1 Виробництво:*  *1.4.1.1 Продукти з рослинної сировини*  *1.4.1.2 Гомеопатичні продукти*  *1.4.1.3 Інші <зазначити>* |
|  | *1.4.2 Стерилізація діючих речовин/допоміжних речовин/готової продукції:*  *1.4.2.1 Фільтрація*  *1.4.2.2 Сухожарова стерилізація*  *1.4.2.3 Парова стерилізація*  *1.4.2.4 Хімічна*  *1.4.2.5 Гамма-випромінювання*  *1.4.2.6 Електронне проміння* |
|  | *1.4.3 Інші <зазначити>* |
| ***1.5*** | ***Пакування*** |
|  | *1.5.1 Первинне пакування*  *1.5.1.1 Капсули, тверді желатинові*  *1.5.1.2 Капсули, м’які желатинові*  *1.5.1.3 Жувальна гума*  *1.5.1.4 Імпрегновані матриці*  *1.5.1.5 Рідини для зовнішнього застосування*  *1.5.1.6 Рідини для внутрішнього застосування*  *1.5.1.7 Медичні гази*  *1.5.1.8 Інші тверді лікарські форми*  *1.5.1.9 Препарати під тиском*  *1.5.1.10 Джерела радіонуклідів*  *1.5.1.11 М’які лікарські форми*  *1.5.1.12 Супозиторії*  *1.5.1.13 Таблетки*  *1.5.1.14 Трансдермальні пластирі*  *1.5.1.15 Стоматологічні матеріали*  *1.5.1.16 Ветеринарні премікси*  *1.5.1.17 Інші нестерильні лікарські засоби <зазначити>* |
|  | *1.5.2 Вторинне пакування* |
| *1.6* | *Випробування контролю якості* |
|  | *1.6.1 Мікробіологічні: стерильність* |
|  | *1.6.2 Мікробіологічні: мікробіологічна чистота* |
|  | *1.6.3 Хімічні/фізичні* |
|  | *1.6.4 Біологічні* |

|  |  |
| --- | --- |
| ***2 ІМПОРТ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ\**** | |
| ***2.1*** | ***Випробування контролю якості імпортованих лікарських засобів*** |
|  | *2.1.1 Мікробіологічні: стерильність* |
|  | *2.1.2 Мікробіологічні: мікробіологічна чистота* |
|  | *2.1.3 Хімічні/фізичні* |
|  | *2.1.4 Біологічні* |
| ***2.2*** | ***Сертифікація серії імпортованих лікарських засобів*** |
|  | *2.2.1 Стерильні продукти*  *2.2.1.1 Асептично виготовлені*  *2.2.1.2 Виготовлені з фінішною стерилізацією* |
|  | *2.2.2 Нестерильні продукти* |
|  | *2.2.3 Біологічні лікарські засоби*  *2.2.3.1 Препарати крові*  *2.2.3.2 Імунобіологічні препарати*  *2.2.3.3 Клітиннотерапевтичні препарати*  *2.2.3.4 Геннотерапевтичні препарати*  *2.2.3.5 Біотехнологічні препарати*  *2.2.3.6 Препарати, екстраговані з тканин людини або тварин*  *2.2.3.7 Препарати тканинної інженерії*  *2.2.3.8 Інші біологічні лікарські засоби <зазначити>* |
|  |  |
| ***2.3*** | ***Інша діяльність з імпорту*** |
|  | *2.3.1 Дільниця фізичного імпорту* |
|  | *2.3.2 Імпорт проміжної продукції, що проходить подальшу обробку* |
|  | *2.3.3 Інші <зазначити>* |

Будь-які обмеження або уточнюючі примітки стосовно дії цього сертифікату\*:\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

|  |  |
| --- | --- |
| **3 ВИРОБНИЧІ ОПЕРАЦІЇ – ДІЮЧІ РЕЧОВИНИ**  Діюча(і) речовина(и): | |
| **3.1** | **Виробництво діючої речовини шляхом хімічного синтезу** |
|  | *3.1.1 Виготовлення проміжних продуктів діючої речовини*  *3.1.2 Виробництво технологічної діючої речовини*  *3.1.3 Утворення солей / етапи очищення: <зазначити> (наприклад, кристалізація)*  *3.1.4 Інші <зазначити>* |
| **3.2** | **Екстракція діючої речовини з сировини природнього походження** |
|  | *3.2.1 Екстракція речовини із рослинної сировини*  *3.2.2 Екстракція речовини із сировини тваринного походження*  *3.2.3 Екстракція речовини із сировини людини*  *3.2.4 Екстракція речовини із сировини мінерального походження*  *3.2.5 Модифікація екстрагованої речовини <зазначити тип сировини 1, 2, 3, 4>*  *3.2.6 Очищення екстрагованої речовини <зазначити тип сировини 1, 2, 3, 4>*  *3.2.7 Інші <зазначити>* |
| **3.3** | **Виробництво діючої речовини шляхом біологічних процесів** |
|  | *3.3.1 Ферментація*  *3.3.2 Культивування клітин <зазначити вид клітини> (наприклад, ссавці / бактерії)*  *3.3.3 Виділення / очищення*  *3.3.4 Модифікація*  *3.3.5 Інші <зазначити>* |
| **3.4** | **Виробництво стерильної діючої речовини (заповнити розділи 3.1, 3.2, 3.3, якщо вони застосовні)** |
|  | *3.4.1 Асептично виготовлена*  *3.4.2 Виготовлена з фінішною стерилізацією* |
| **3.5** | **Загальні завершальні стадії** |
|  | *3.5.1 Обробка фізичними методами <зазначити> (наприклад, сушка, здрібнення / мікронізація, калібрування)*  *3.5.2 Пакування у первинну упаковку (укладання / закупорювання діючої речовини у пакувальному матеріалі, що має прямий контакт з речовиною)*  *3.5.3 Пакування у вторинну упаковку (укладення закупореної первинної упаковки у зовнішній пакувальний матеріал або контейнер. Ця стадія також включає маркування матеріалу, що може наноситись з метою ідентифікації або простежуваності (нанесення номеру серії) діючої речовини)*  *3.5.4 Інші <зазначити> (щодо незазначених вище операцій)* |
| **3.6** | **Випробування контролю якості** |
|  | *3.6.1 Фізичні / хімічні випробування*  *3.6.2 Мікробіологічні випробування (окрім випробувань стерильності)*  *3.6.3 Мікробіологічні випробування (у т.ч. випробування стерильності)*  *3.6.4 Біологічні випробування* |

|  |
| --- |
| **4. ІНША ДІЯЛЬНІСТЬ – ДІЮЧІ РЕЧОВИНИ**  <зазначити> |

Будь-які обмеження або уточнюючі примітки стосовно дії цього сертифікату\*:

..........................................................................................................................

……./……./……. [дата]

П.І.Б. і підпис уповноваженої особи компетентного органу [країна][[17]](#footnote-17)

................................................................................................

[ПІБ, посада, найменування національного органу, телефон і факс]

(\*): видалити незастосовне

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| E:\Эксперт\Наталия\13 08 2014\72087_eu_flag_bw_lg.gif | **ЄВРОПЕЙСЬКА КОМІСІЯ**  **EUROPEAN COMMISSION**  ГЕНЕРАЛЬНИЙ ДИРЕКТОРАТ ОХОРОНИ ЗДОРОВ’Я ТА ЗАХИСТУ СПОЖИВАЧІВ / HEALTH & CONSUMER PROTECTION DIRECTORATE- GENERAL  Охорона здоров’я населення та оцінка ризиків в сфері лікарських засобів/  Public Health and Risk Assessment Pharmaceuticals | E:\Эксперт\Наталия\13 08 2014\emea-2010.jpg |

Форми, якими користуються регуляторні органи

**Декларація про невідповідність вимогам GMP**

**(БЛАНК КОМПЕТЕНТНОГО ОРГАНУ)**

**Звіт № \_ \_ \_/\_ \_ \_/\_ \_\_/\_ \_**

**ДЕКЛАРАЦІЯ ПРО НЕВІДПОВІДНІСТЬ ВИМОГАМ GMP**

**Обмін інформацією між національними компетентними органами ЄЕЗ після виявлення серйозної невідповідності виробника вимогам GMP[[18]](#footnote-18)**

**Частина 1**

Видано за результатами інспекції відповідно до ст. 111(7) Директиви 2001/83/EC, ст. 80(7) Директиви 2001/82/EC або ст. 15 Директиви 2001/20/EC.\*

Компетентний орган ............................................... [країна-член] підтверджує наступне:

Виробник .........................................................................................................................

Адреса дільниці ....................................................................................................................................

інформації, одержаної в ході останньої інспекції зазначеного виробника, проведеної ……/……/…… [дата], вважається, що виробник не відповідає вимогам належної виробничої практики, наведеним в принципах та настановах належної виробничої практики, викладених у Директиві 2003/94/EC / Директиві 91/412/EEC / принципах належної виробничої практики щодо діючих речовин, наведених у статті 47 Директиви 2001/83/EC / статті 51 Директиви 2001/82/EC / не має відповідний рівень GMP, зазначений у статті 46(f) Директиви 2001/83/EC\*.

**Частина 2**

|  |
| --- |
| □ Лікарські засоби для застосування людиною\*  □ Лікарські засоби для застосування у ветеринарії\*  □ Досліджувані лікарські засоби для застосування людиною\* |

|  |  |
| --- | --- |
| 1 НЕВІДПОВІДНІ ВИРОБНИЧІ ОПЕРАЦІЇ – ЛІКАРСЬКІ ЗАСОБИ\* | |
| 1.1 | Стерильні продукти |
|  | *1.1.1 Асептично виготовлені (технологічні операції щодо наступних лікарських форм)*  1.1.1.1 Рідини в упаковках великого об’єму  1.1.1.2 Ліофілізати  1.1.1.3 М’які лікарські форми  1.1.1.4 Рідини в упаковках малого об’єму  1.1.1.5 Тверді лікарські форми та імплантати  1.1.1.6 Інші препарати, що виготовляються в асептичних умовах <зазначити> |
|  | *1.1.2 Продукти, що проходять фінішну стерилізацію (технологічні операції щодо наступних лікарських форм)*  1.1.2.1 Рідини в упаковках великого об’єму  1.1.2.2 М’які лікарські форми  1.1.2.3 Рідини в упаковках малого об’єму  1.1.2.4 Тверді лікарські форми та імплантати  1.1.2.5 Інші препарати, що виготовляються з фінішною стерилізацією <зазначити> |
|  | *1.1.3 Сертифікація серії* |
| 1.2 | Нестерильні продукти |
|  | *1.2.1 Нестерильні продукти (технологічні операції щодо наступних лікарських форм)*  1.2.1.1 Капсули, тверді желатинові  1.2.1.2 Капсули, м’які желатинові  1.2.1.3 Жувальна гума  1.2.1.4 Імпрегновані матриці  1.2.1.5 Рідини для зовнішнього застосування  1.2.1.6 Рідини для внутрішнього застосування  1.2.1.7 Медичні гази  1.2.1.8 Інші тверді лікарські форми  1.2.1.9 Препарати під тиском  1.2.1.10 Джерела радіонуклідів  1.2.1.11 М’які лікарські форми  1.2.1.12 Супозиторії  1.2.1.13 Таблетки  1.2.1.14 Трансдермальні пластирі  1.2.1.15 Стоматологічні матеріали  1.2.1.16 Ветеринарні премікси  1.2.1.17 Інші нестерильні лікарські засоби <зазначити> |
|  | *1.2.2 Сертифікація серії* |
| 1.3 | Біологічні лікарські засоби |
|  | 1.3.1 Біологічні лікарські засоби  1.3.1.1 Препарати крові  1.3.1.2 Імунобіологічні препарати  1.3.1.3 Клітиннотерапевтичні препарати  1.3.1.4 Геннотерапевтичні препарати  1.3.1.5 Біотехнологічні препарати  1.3.1.6 Препарати, екстраговані з тканин людини або тварин  1.3.1.7 Препарати тканинної інженерії  1.3.1.8 Інші біологічні лікарські засоби <зазначити> |
|  | 1.3.2 Сертифікація серії (перелік видів продукції)  1.3.2.1 Препарати крові  1.3.2.2 Імунобіологічні препарати  1.3.2.3 Клітиннотерапевтичні препарати  1.3.2.4 Геннотерапевтичні препарати  1.3.2.5 Біотехнологічні препарати  1.3.2.6 Препарати, екстраговані з тканин людини або тварин  1.3.2.7 Препарати тканинної інженерії  1.3.2.8 Інші біологічні лікарські засоби <зазначити> |
| 1.4 | Інші продукти або виробнича діяльність |
|  | 1.4.1 Виробництво:  1.4.1.1 Продукти з рослинної сировини  1.4.1.2 Гомеопатичні продукти  1.4.1.3 Інші <зазначити> |
|  | 1.4.2 Стерилізація діючих речовин/допоміжних речовин/готової продукції:  1.4.2.1 Фільтрація  1.4.2.2 Сухожарова стерилізація  1.4.2.3 Парова стерилізація  1.4.2.4 Хімічна  1.4.2.5 Гамма-випромінювання  1.4.2.6 Електронне проміння |
|  | 1.4.3 Інші <зазначити> |
| 1.5 | Пакування |
|  | 1.5.1 Первинне пакування  1.5.1.1 Капсули, тверді желатинові  1.5.1.2 Капсули, м’які желатинові  1.5.1.3 Жувальна гума  1.5.1.4 Імпрегновані матриці  1.5.1.5 Рідини для зовнішнього застосування  1.5.1.6 Рідини для внутрішнього застосування  1.5.1.7 Медичні гази  1.5.1.8 Інші тверді лікарські форми  1.5.1.9 Препарати під тиском  1.5.1.10 Джерела радіонуклідів  1.5.1.11 М’які лікарські форми  1.5.1.12 Супозиторії  1.5.1.13 Таблетки  1.5.1.14 Трансдермальні пластирі  1.5.1.15 Стоматологічні матеріали  1.5.1.16 Ветеринарні премікси  1.5.1.17 Інші нестерильні лікарські засоби <зазначити> |
|  | 1.5.2 Вторинне пакування |
| 1.6 | Випробування контролю якості |
|  | 1.6.1 Мікробіологічні: стерильність |
|  | 1.6.2 Мікробіологічні: мікробіологічна чистота |
|  | 1.6.3 Хімічні/фізичні |
|  | 1.6.4 Біологічні |

|  |  |
| --- | --- |
| 2 НЕВІДПОВІДНІ ОПЕРАЦІЇ З ІМПОРТУ\* | |
| 2.1 | Випробування контролю якості імпортованих лікарських засобів |
|  | *2.1.1 Мікробіологічні: стерильність* |
|  | *2.1.2 Мікробіологічні: мікробіологічна чистота* |
|  | *2.1.3 Хімічні/фізичні* |
|  | *2.1.4 Біологічні* |
| 2.2 | Сертифікація серії імпортованих лікарських засобів |
|  | *2.2.1 Стерильні продукти*  2.2.1.1 Асептично виготовлені  2.2.1.2 Виготовлені з фінішною стерилізацією |
|  | *2.2.2 Нестерильні продукти* |
|  | *2.2.3 Біологічні лікарські засоби*  2.2.3.1 Препарати крові  2.2.3.2 Імунобіологічні препарати  2.2.3.3 Клітиннотерапевтичні препарати  2.2.3.4 Геннотерапевтичні препарати  2.2.3.5 Біотехнологічні препарати  2.2.3.6 Препарати, екстраговані з тканин людини або тварин  2.2.3.7 Препарати тканинної інженерії  2.2.3.8 Інші біологічні лікарські засоби <зазначити> |
| 2.3 | Інша діяльність з імпорту |
|  | *2.3.1 Дільниця фізичного імпорту* |
|  | *2.3.2 Імпорт проміжної продукції, що проходить подальшу обробку* |
|  | *2.3.3 Інші <зазначити>* |

Будь-які обмеження або уточнюючі примітки стосовно дії цієї довідки\*:

\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

|  |  |
| --- | --- |
| **3 ВИРОБНИЧІ ОПЕРАЦІЇ – ДІЮЧІ РЕЧОВИНИ**  Діюча(і) речовина(и): | |
| **3.1** | **Виробництво діючої речовини шляхом хімічного синтезу** | |
|  | *3.1.1 Виготовлення проміжних продуктів діючої речовини*  *3.1.2 Виробництво технологічної діючої речовини*  *3.1.3 Утворення солей / етапи очищення: <зазначити> (наприклад, кристалізація)*  *3.1.4 Інші <зазначити>* | |
| **3.2** | **Екстракція діючої речовини з джерела природнього походження** | |
|  | *3.2.1 Екстракція речовини із рослинної сировини*  *3.2.2 Екстракція речовини із сировини тваринного походження*  *3.2.3 Екстракція речовини із сировини людини*  *3.2.4 Екстракція речовини із сировини мінерального походження*  *3.2.5 Модифікація екстрагованої речовини <вказати тип сировини 1, 2, 3, 4>*  *3.2.6 Очищення екстрагованої речовини <вказати тип сировини 1, 2, 3, 4>*  *3.2.7 Інші <зазначити>* | |
| **3.3** | **Виробництво діючої речовини шляхом біологічних процесів** | |
|  | *3.3.1 Ферментація*  *3.3.2 Культивування клітин <вказати вид клітини> (наприклад, ссавці / бактерії)*  *3.3.3 Виділення / очищення*  *3.3.4 Модифікація*  *3.3.5 Інші <зазначити>* | |
| **3.4** | **Виробництво стерильної діючої речовини (заповнити розділи 3.1, 3.2, 3.3, якщо вони застосовні)** | |
|  | *3.4.1 Асептично виготовлена*  *3.4.2 Виготовлена з фінішною стерилізацією* | |
| **3.5** | **Загальні завершальні стадії** | |
|  | *3.5.1 Обробка фізичними методами <вказати> (наприклад, сушка, здрібнення / мікронізація, калібрування)*  *3.5.2 Пакування у первинну упаковку (укладання / закупорювання діючої речовини у пакувальному матеріалі, що має прямий контакт з речовиною)*  *3.5.3 Пакування у вторинну упаковку (укладення закупореної первинної упаковки у зовнішній пакувальний матеріал або контейнер. Ця стадія також включає маркування матеріалу, що може наноситись з метою ідентифікації або простежуваності (нанесення номеру серії) діючої речовини)*  *3.5.4 Інші <вказати> (щодо незазначених вище операцій)* | |
| **3.6** | **Випробування контролю якості** | |
|  | *3.6.1 Фізичні / хімічні випробування*  *3.6.2 Мікробіологічні випробування (окрім випробувань стерильності)*  *3.6.3 Мікробіологічні випробування (у т.ч. випробування стерильності)*  *3.6.4 Біологічні випробування* | |
|  | *3.6.4 Біологічні випробування* | |

|  |
| --- |
| **4. ІНША ДІЯЛЬНІСТЬ – ДІЮЧІ РЕЧОВИНИ**  <зазначити> |

Будь-які обмеження або уточнюючі примітки стосовно дії цієї декларації\*:

....................................................................................................................................

**Частина 3**

|  |
| --- |
| 1. Характер невідповідності |
| <зазначити>  ................................................................................................................. |
| 2. Захід, вжитий/запропонований національним компетентним органом |
| □ Призупинення терміну дії / реєстрація зміни / скасування\* ліцензії на виробництво № …………………… в повному обсязі або в певній частині\*  <зазначити>  ............................................................................................................... |
| □ Обмеження дії поточного чинного сертифікату GMP № ................................................................  <зазначити>  ..................................................................................................... |
| □ Призупинення терміну дії / скасування / запит на реєстрацію зміни / відмова у видачі\* реєстраційного(их) посвідчення(нь)  <зазначити>  ............................................................................................................... |
| □ Відкликання з ринку випущених серій (після цього надається окреме повідомлення швидкого оповіщення)  <зазначити>  ....................................................................................... |
| □ Заборона поставок  <зазначити>  .............................................................................................. |
| □ Призупинення або анулювання сертифікату відповідності статтям Європейської Фармакопея (цей захід вживає Європейська дирекція з якості лікарських засобів)  <зазначити>  **................................................................................................** |
| □ Тимчасове припинення клінічних випробувань  <зазначити>  ............................................................................................. |
| □ Інші <зазначити>  <зазначити>  .................................................................................................. |
| 3. Додаткові примітки |
| <зазначити>  ........................................................................................................ |

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Дата телеконференції |  | Час телеконференції (GMT) |  | № для набору |  |
| Продукція ЄС, що виробляється на дільниці, якщо відомо | Продукція | Лікарська форма | Відповідна країна-член, національний орган або Європейське агентство лікарських засобів | | |
| Лікарський(і) засіб(оби) для застосування людиною |  |  |  | | |
| Лікарський(і) засіб(оби) для застосування у ветеринарії |  |  |  | | |
| Досліджуваний(і) лікарський(і) засіб(оби) | № в базі даних EudraCT | |  | | |
|  | |  | | |

……/……/……… [дата]

П.І.Б. і підпис уповноваженої особи компетентного органу [країна]1

......................................................................

[ПІБ, посада, найменування національного органу, телефон і факс для запитів]

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| E:\Эксперт\Наталия\13 08 2014\72087_eu_flag_bw_lg.gif | **ЄВРОПЕЙСЬКА КОМІСІЯ**  **EUROPEAN COMMISSION**  ГЕНЕРАЛЬНИЙ ДИРЕКТОРАТ ОХОРОНИ ЗДОРОВ’Я ТА ЗАХИСТУ СПОЖИВАЧІВ / HEALTH & CONSUMER PROTECTION DIRECTORATE- GENERAL  Охорона здоров’я населення та оцінка ризиків в сфері лікарських засобів/  Public Health and Risk Assessment Pharmaceuticals | E:\Эксперт\Наталия\13 08 2014\emea-2010.jpg |

Форми, якими користуються регуляторні органи

**Повідомлення інформації про серйозну невідповідність вимогам GMP, одержану від органів в третіх країнах або від міжнародних організацій**

------------------------------------------------------

(БЛАНК КОМПЕТЕНТНОГО ОРГАНУ)

Звіт № \_ \_ \_/\_ \_ \_/\_ \_\_/\_ \_

ПОВІДОМЛЕННЯ ІНФОРМАЦІЇ ПРО СЕРЙОЗНУ НЕВІДПОВІДНІСТЬ GMP, ЩО НАДІЙШЛА ВІД ОРГАНІВ ІЗ ТРЕТІХ КРАЇН АБО МІЖНАРОДНИХ ОРГАНІЗАЦІЙ[[19]](#footnote-19)

Обмін інформацією між національними компетентними органами ЄС після повідомлення про серйозну невідповідність виробника вимогам GMP.

**Розділ 1**

|  |
| --- |
| Видано компетентним органом ……………………… [країна-член] після повідомлення від органу із третьої країни або міжнародної організації відповідно до посилання до Збірки процедур Співтовариства.  …………………………… [найменування органу з третьої країни / міжнародної організації] повідомляє наступне:  Виробник ……………………………………………………………………………………………Адреса дільниці …………………………………  Номер в універсальній системі нумерації даних (DUNS) (якщо відомо) ……………………………………………………………………………………………  ПІБ, посада, електрона пошта, телефон і факс контактної особи дільниці ……………………………………………………………………………………………  ПІБ, посада, електрона пошта, телефон і факс контактної особи органу з третьої країни / міжнародної організації  …………………………………………………………………………………………… |

З інформації, одержаної в ході останньої інспекції зазначеного виробника, що відбулась ...../....../...... [дата], або з перевіреної інформації вважається, що виробник не відповідає вимогам належної виробничої практики, наведених у принципах і настановах з належної виробничої практики у …………………………………………… [стандарти GMP або регламенти, що використовуються для оцінки, третьої країни або міжнародні стандарти GMP або регламенти], стосовно лікарських засобів / діючих речовин / допоміжних речовин\*

**Розділ 2**

|  |
| --- |
| □ Лікарські засоби для застосування людиною\*  □ Лікарські засоби для застосування у ветеринарії\*  □ Досліджувані лікарські засоби для застосування людиною\* |

|  |  |
| --- | --- |
| **1 НЕВІДПОВІДНІ ВИРОБНИЧІ ОПЕРАЦІЙ – ГОТОВА ПРОДУКЦІЯ \*** | |
| **1.1** | **Стерильні продукти** |
|  | *1.1.4 Асептично виготовлені (технологічні операції щодо наступних лікарських форм)*  1.1.1.7 Рідини в упаковках великого об’єму  1.1.1.8 Ліофілізати  1.1.1.9 М’які лікарські форми  1.1.1.10 Рідини в упаковках малого об’єму  1.1.1.11 Тверді лікарські форми та імплантати  1.1.1.12 Інші препарати, що виготовляються в асептичних умовах <зазначити> |
|  | *1.1.5 Продукти, що проходять фінішну стерилізацію (технологічні операції щодо наступних лікарських форм)*  1.1.2.6 Рідини в упаковках великого об’єму  1.1.2.7 М’які лікарські форми  1.1.2.8 Рідини в упаковках малого об’єму  1.1.2.9 Тверді лікарські форми та імплантати  1.1.2.10 Інші препарати, що виготовляються з фінішною стерилізацією <зазначити> |
|  | *1.1.6 Сертифікація серії* |
| **1.2** | **Нестерильні продукти** |
|  | *1.2.3 Нестерильні продукти (технологічні операції щодо наступних лікарських форм)*  1.2.3.1 Капсули, тверді желатинові  1.2.3.2 Капсули, м’які желатинові  1.2.3.3 Жувальна гума  1.2.3.4 Імпрегновані матриці  1.2.3.5 Рідини для зовнішнього застосування  1.2.3.6 Рідини для внутрішнього застосування  1.2.3.7 Медичні гази  1.2.3.8 Інші тверді лікарські форми  1.2.3.9 Препарати під тиском  1.2.3.10 Джерела радіонуклідів  1.2.3.11 М’які лікарські форми  1.2.3.12 Супозиторії  1.2.3.13 Таблетки  1.2.3.14 Трансдермальні пластирі  1.2.3.15 Стоматологічні матеріали  1.2.3.16 Ветеринарні премікси  1.2.3.17 Інші нестерильні лікарські засоби <зазначити> |
|  | *1.2.4 Сертифікація серії* |
| **1.3** | **Біологічні лікарські засоби** |
|  | 1.3.3 Біологічні лікарські засоби:  1.3.3.1 Препарати крові  1.3.3.2 Імунобіологічні препарати  1.3.3.3 Клітиннотерапевтичні препарати  1.3.3.4 Геннотерапевтичні препарати  1.3.3.5 Біотехнологічні препарати  1.3.3.6 Препарати, екстраговані з тканин людини або тварин  1.3.3.7 Препарати тканинної інженерії  1.3.3.8 Інші біологічні лікарські засоби <зазначити> |
|  | 1.3.4 Сертифікація серії (перелік видів продукції)  1.3.4.1 Препарати крові  1.3.4.2 Імунобіологічні препарати  1.3.4.3 Клітиннотерапевтичні препарати  1.3.4.4 Геннотерапевтичні препарати  1.3.4.5 Біотехнологічні препарати  1.3.4.6 Препарати, екстраговані з тканин людини або тварин  1.3.4.7 Препарати тканинної інженерії  1.3.4.8 Інші біологічні лікарські засоби <зазначити> |
| **1.4** | Інші продукти або виробнича діяльність |
|  | 1.4.3 Виробництво:  1.4.3.1 Продукти з рослинної сировини  1.4.3.2 Гомеопатичні продукти  1.4.1.3 Інші <зазначити> |
|  | 1.4.4 Стерилізація діючих речовин/допоміжних речовин/готової продукції:  1.4.4.1 Фільтрація  1.4.4.2 Сухожарова стерилізація  1.4.4.3 Парова стерилізація  1.4.4.4 Хімічна  1.4.4.5 Гамма-випромінювання  1.4.4.6 Електронне проміння |
|  | 1.4.5 Інші <зазначити> |
| **1.5** | Пакування |
|  | 1.5.3 Первинне пакування  1.5.1.18 Капсули, тверді желатинові  1.5.1.19 Капсули, м’які желатинові  1.5.1.20 Жувальна гума  1.5.1.21 Імпрегновані матриці  1.5.1.22 Рідини для зовнішнього застосування  1.5.1.23 Рідини для внутрішнього застосування  1.5.1.24 Медичні гази  1.5.1.25 Інші тверді лікарські форми  1.5.1.26 Препарати під тиском  1.5.1.27 Джерела радіонуклідів  1.5.1.28 М’які лікарські форми  1.5.1.29 Супозиторії  1.5.1.30 Таблетки  1.5.1.31 Трансдермальні пластирі  1.5.1.32 Стоматологічні матеріали  1.5.1.33 Ветеринарні премікси  1.5.1.34 Інші нестерильні лікарські засоби <зазначити> |
|  | 1.5.4 Вторинне пакування |
| **1.6** | Випробування контролю якості |
|  | 1.6.5 Мікробіологічні: стерильність  1.6.6 Мікробіологічні: мікробіологічна чистота  1.6.7 Хімічні/фізичні  1.6.8 Біологічні |

|  |  |
| --- | --- |
| **2 НЕВІДПОВІДНІ ОПЕРАЦІЇ З ІМПОРТУ\*** | |
| **2.1** | **Випробування контролю якості імпортованих лікарських засобів** |
|  | 2.1.5 Мікробіологічні: стерильність  2.1.6 Мікробіологічні: мікробіологічна чистота  2.1.7 Хімічні/фізичні  2.1.8 Біологічні |
| **2.2** | **Сертифікація серії імпортованих лікарських засобів** |
|  | *2.2.4 Стерильні продукти*  2.2.4.1 Асептично виготовлені  2.2.4.2 Виготовлені з фінішною стерилізацією |
|  | *2.2.5 Нестерильні продукти* |
|  | *2.2.6 Біологічні лікарські засоби*  2.2.3.9 Препарати крові  2.2.3.10 Імунобіологічні препарати  2.2.3.11 Клітиннотерапевтичні препарати  2.2.3.12 Геннотерапевтичні препарати  2.2.3.13 Біотехнологічні препарати  2.2.3.14 Препарати, екстраговані з тканин людини або тварин  2.2.3.15 Препарати тканинної інженерії  2.2.3.16 Інші біологічні лікарські засоби <зазначити> |
| **2.3** | **Інша діяльність з імпорту** |
|  | *2.3.1 Дільниця фізичного імпорту* |
|  | *2.3.2 Імпорт проміжної продукції, що проходить подальшу обробку* |
|  | *2.3.3 Інші <зазначити>* |

Будь-які обмеження або уточнюючі примітки стосовно дії цього повідомлення\*:\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

|  |  |
| --- | --- |
| **3 ВИРОБНИЧІ ОПЕРАЦІЇ – ДІЮЧІ РЕЧОВИНИ**  Діюча(і) речовина(и): | |
| **3.1** | **Виробництво діючої речовини шляхом хімічного синтезу** |
|  | *3.1.1 Виготовлення проміжних продуктів діючої речовини*  *3.1.2 Виробництво технологічної діючої речовини*  *3.1.3 Утворення солей / етапи очищення: <зазначити> (наприклад, кристалізація)*  *3.1.4 Інші <зазначити>* |
| **3.2** | **Екстракція діючої речовини з джерела природнього походження** |
|  | *3.2.1 Екстракція речовини із рослинної сировини*  *3.2.2 Екстракція речовини із сировини тваринного походження*  *3.2.3 Екстракція речовини із сировини людини*  *3.2.4 Екстракція речовини із сировини мінерального походження*  *3.2.5 Модифікація екстрагованої речовини <вказати тип сировини 1, 2, 3, 4>*  *3.2.6 Очищення екстрагованої речовини <вказати тип сировини 1, 2, 3, 4>*  *3.2.7 Інші <зазначити>* |
| **3.3** | **Виробництво діючої речовини шляхом біологічних процесів** |
|  | *3.3.1 Ферментація*  *3.3.2 Культивування клітин <вказати вид клітини> (наприклад, ссавці / бактерії)*  *3.3.3 Виділення / очищення*  *3.3.4 Модифікація*  *3.3.5 Інші <зазначити>* |
| **3.4** | **Виробництво стерильної діючої речовини (заповнити розділи 3.1, 3.2, 3.3, якщо вони застосовні)** |
|  | *3.4.1 Асептично виготовлені*  *3.4.2 Виготовлені з фінішною стерилізацією* |
| **3.5** | **Загальні завершальні стадії** |
|  | *3.5.1 Обробка фізичними методами <вказати> (наприклад, сушка, здрібнення / мікронізація, калібрування)*  *3.5.2 Пакування у первинну упаковку (укладання / закупорювання діючої речовини у пакувальному матеріалі, що має прямий контакт з речовиною)*  *3.5.3 Пакування у вторинну упаковку (укладення закупореної первинної упаковки у зовнішній пакувальний матеріал або контейнер. Ця стадія також включає маркування матеріалу, що може наноситись з метою ідентифікації або простежуваності (нанесення номеру серії) діючої речовини)*  *3.5.4 Інші <вказати> (щодо незазначених вище операцій)* |
| **3.6** | **Випробування контролю якості** |
|  | *3.6.1 Фізичні / хімічні випробування*  *3.6.2 Мікробіологічні випробування (окрім випробувань стерильності)*  *3.6.3 Мікробіологічні випробування (у т.ч. випробування стерильності)*  *3.6.4 Біологічні випробування* |

**Розділ 3**

|  |  |
| --- | --- |
| 1. Характер невідповідності (поставити позначку у відповідних клітинках) | |
| □ Валідація аналітичних методик | □ Очищення – чистота, охайність |
| □ Процедури випуску серії | □ Міжопераційний контроль – контроль та моніторинг виробничих операцій |
| □ Калібрування контрольно-вимірювального обладнання | □ Контроль проміжної та нефасованої продукції |
| □ Калібрування еталонних матеріалів та реактивів | □ Розслідування відхилень |
| □ Валідація очищення | □ Підготовка виробничої лінії, розділення та можливість плутанини |
| □ Рекламації та відкликання продукції | □ Персонал: обов’язки ключового персоналу |
| □ Комп’ютеризовані системи – документація та контроль | □ Персонал: гігієна/технологічний одяг |
| □ Комп’ютеризовані системи – валідація | □ Персонал: навчання |
| □ Контамінація, хімічна/фізична – можливість для | □ Валідація процесу |
| □ Контамінація, мікробіологічна – можливість для | □ Виробниче планування та складення графіків |
| □ Проект та технічне обслуговування обладнання | □ Регуляторні питання: Невідповідність умовам ліцензії на виробництво |
| □ Проект та технічне обслуговування приміщень | □ Регуляторні питання: Невідповідність умовам реєстраційного посвідчення |
| □ Документація – виробництво | □ Регуляторні питання: неліцензована діяльність |
| □ Документація – елементи системи якості / процедури | □ Відбір проб - процедури і ресурси |
| □ Документація – специфікації та контроль | □ Самоінспекція |
| □ Контроль оточуючого середовища | □ Контроль вихідної сировини та компонентів пакування |
| □ Моніторинг навколишнього середовища | □ Маркування статусу – «у роботі», приміщення та обладнання |
| □ Кваліфікація обладнання | □ Забезпечення стерильності |
| □ Контроль готового продукту | □ Аудит постачальників та виконавців за контрактом і технічні угоди |
| □ Технологічні операції та контроль компонентів пакування | □ Діяльність за складського зберігання та дистрибуції |

|  |
| --- |
| 2. Захід, вжитий/запропонований\* органом в третій країні або міжнародною організацією:  □ Призупинення терміну дії, реєстрацій зміни, скасування\* дозволу виробничої дільниці в повному обсязі або в певній частині  □ Вилучення поточного чинного сертифікату відповідності GMP / декларації  □ Тимчасове припинення, скасування або реєстрація зміни\* до реєстраційних документів продукту  □ Відкликання з ринку випущених серій  □ Заборона поставок  □ Тимчасове припинення клінічних випробувань  □ Інші <зазначити> |
| 3. Додаткові примітки |

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **Дата телеконференції** |  | **Час телеконференції (GMT)** |  | **№ для набору** |
| **Продукція ЄС, що виробляється на дільниці, якщо відомо** | **Продукція** | **Лікарська форма** | **Відповідна країна-член, національний орган або Європейське агентство лікарських засобів** | | |
| Лікарський(і) засіб(оби) для застосування людиною |  |  |  | | |
| Лікарський(і) засіб(оби) для застосування у ветеринарії |  |  |  | | |
| Досліджуваний(і) лікарський(і) засіб(оби) | **№ в базі даних EudraCT** | |  | | |
|  | |  | | |

Назва уповноваженої особи компетентного органу ……………………… [країна-член]

[ПІБ, посада, найменування національного органу, електронна пошта, телефон і факс для запитів]

……/……/…… [дата]

(\*): видалити незастосовне

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| E:\Эксперт\Наталия\13 08 2014\72087_eu_flag_bw_lg.gif | **ЄВРОПЕЙСЬКА КОМІСІЯ**  **EUROPEAN COMMISSION**  ГЕНЕРАЛЬНИЙ ДИРЕКТОРАТ ОХОРОНИ ЗДОРОВ’Я ТА ЗАХИСТУ СПОЖИВАЧІВ / HEALTH & CONSUMER PROTECTION DIRECTORATE- GENERAL  Охорона здоров’я населення та оцінка ризиків в сфері лікарських засобів/  Public Health and Risk Assessment Pharmaceuticals | E:\Эксперт\Наталия\13 08 2014\emea-2010.jpg |

Форми, якими користуються регуляторні органи

**ФОРМАТ ЛІЦЕНЗІЇ НА ОПТОВУ ДИСТРИБУЦІЮ ЄВРОПЕЙСЬКОГО СОЮЗУ**

**(для лікарських засобів для застосування людиною)**

1. Номер ліцензії

2. Назва власника ліцензії

3. Юридична адреса власника ліцензії

4. Адреса(и) дільниці(ць)

(Мають бути наведені всі дільниці, якщо на них не видані окремі ліцензії)

5. Предмет ліцензії (заповнити для кожної дільниці, зазначеної в п. 4)

6. Правові підстави видачі ліцензії

7. ПІБ відповідальної посадової особи компетентного органу країни-члена, який видає ліцензію на оптову дистрибуцію

8. Підпис

9. Дата

10. Додатки

Додаток 1 Предмет ліцензії на оптову дистрибуцію

Додаток 2 (додатково) Місцезнаходження дільниць оптової дистрибуції за контрактом та номери їх ліцензій

Додаток 3 (додатково) ПІБ уповноваженої(их) особи(осіб)

Додаток 4 (додатково) Дата інспекції, за результатами якої було видано ліцензію

Додаток 5 (додатково) Додаткові вимоги згідно із національними вимогами

**ДОДАТОК 1**

**ПРЕДМЕТ ЛІЦЕНЗІЇ НА ОПТОВУ ДИСТРИБУЦІЮ**

Назва та місцезнаходження дільниці:

|  |
| --- |
| 1. ЛІКАРСЬКІ ЗАСОБИ |
| 1.1 □ з реєстраційним посвідченням, виданим в країні(ах) Європейської Економічної Зони |
| 1.2 □ без реєстраційного посвідчення в Європейській Економічній Зоні, виданого для ринку ЄЕЗ\* |
| 1.3 □ без реєстраційного посвідчення в Європейській Економічній Зоні, виданого для експорту |
| 2. ЛІЦЕНЗОВАНІ ОПЕРАЦІЇ ОПТОВОЇ ДИСТРИБУЦІЇ |
| 2.1 □ Закупівля |
| 2.2 □ Зберігання |
| 2.3 □ Поставки |
| 2.4 □ Експорт |
| 2.5 □ Інша діяльність: (зазначити) |
| 3. Лікарські засоби з додатковими вимогами |
| 3.1 □ Продукція, передбачена в ст. 83 Директиви 2001/83/EC[[20]](#footnote-20) |
| 3.1.1 □ Наркотичні або психотропні засоби |
| 3.1.2 □ Лікарські засоби, які одержують з крові |
| 3.1.3 □ Імунологічні препарати |
| 3.1.4 □ Радіологічні препарати (у т.ч. джерела радіонуклідів) |
| 3.2 □ Медичні гази |
| 3.3 □ Продукція, що потребує холодового ланцюгу (в умовах низької температури) |
| 3.4 □ Інша продукція: (зазначити продукцію в цьому блоці або навести посилання у Додатку 5) |

Будь-які обмеження або уточнюючі примітки стосовно сфери дії зазначених операцій оптової дистрибуції

....................................................................................................................................

\*Стаття 5 Директиви 2001/83/EC або стаття 83 Регламенту EC/726/2004

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **ДОДАТОК 2 (Додатково)** | |  | | |
| Місцезнаходження дільниць оптової дистрибуції за контрактом та номери їх ліцензій | | **..................................................................**  **..................................................................**  **..................................................................** | | |
| ДОДАТОК 3 (Додатково) | |  | | |
|  | |  | | |
| ПІБ уповноваженої(их) особи(осіб) | | **..................................................................** | | |
| ДОДАТОК 4 (Додатково) | |  | | |
| Дата інспекції, за результатами якої видано ліцензію | | **дд/мм/рррр**  **..................................................................** | | |
|  | |  | | |
| ДОДАТОК 5 (Додатково) | |  | | |
| Додаткові вимоги згідно із національними вимогами | | **..................................................................** | | |
|  | |  | | |
| E:\Эксперт\Наталия\13 08 2014\72087_eu_flag_bw_lg.gif | **ЄВРОПЕЙСЬКА КОМІСІЯ**  **EUROPEAN COMMISSION**  ГЕНЕРАЛЬНИЙ ДИРЕКТОРАТ ОХОРОНИ ЗДОРОВ’Я ТА ЗАХИСТУ СПОЖИВАЧІВ / HEALTH & CONSUMER PROTECTION DIRECTORATE- GENERAL  Охорона здоров’я населення та оцінка ризиків в сфері лікарських засобів/  Public Health and Risk Assessment Pharmaceuticals | | E:\Эксперт\Наталия\13 08 2014\emea-2010.jpg |

Форми, якими користуються регуляторні органи

**Формат сертифікату відповідності вимогам належної практики дистрибуції Європейського Союзу (для лікарських засобів для застосування людиною)**

(БЛАНК КОМПЕТЕНТНОГО ОРГАНУ)

Сертифікат № \_ \_ \_/\_ \_ \_/\_ \_ \_ / Стор.\_\_

СЕРТИФІКАТ ВІДПОВІДНОСТІ ОПТОВОГО ДИСТРИБ’ЮТОРА ВИМОГАМ НАЛЕЖНОЇ ПРАКТИКИ ДИСТРИБУЦІЇ

Видано за результатами інспекції відповідно до ст. 111 Директиви 2001/83/EC

Компетентний орган …………………………………………… [країна-член] підтверджує наступне:

Оптовий дистриб’ютор ………………………………………………………………………………………Дільниця, місцезнаходження: …………………………………………………………………………………

пройшла інспекцію згідно із національною програмою інспекцій у зв’язку із ліцензією № ………………………… відповідно до ст. 77(1) Директиви 2001/83/EC, транспонованої у наступне національне законодавство: ………………………………………………………………………………………

З інформації, одержаної в ході останньої інспекції зазначеного оптового дистриб’ютора, проведеної ……/……/……р. [дата], вважається, що оптовий дистриб’ютор відповідає вимогам належної практики дистрибуції, наведеним у статті 84 Директиві 2001/83/EC.

Цей сертифікат відображає статус приміщень станом на дату інспекції, зазначену вище. Після закінчення п’яти років з дати інспекції не слід покладатись на цей сертифікат щодо відображення статусу відповідності вимогам. Однак, зазначений термін дії сертифікату може бути скорочений із застосуванням принципів управління ризиком регуляторних органів шляхом внесення відмітки у поле «Обмеження або уточнюючі примітки».

Цей сертифікат дійсний при пред’явленні всіх сторінок.

Справжність цього сертифікату можна перевірити в базі даних Європейського Союзу. Якщо сертифікат відсутній у базі даних, просимо зв’язатись з органом видачі.

Будь-які обмеження або уточнюючі примітки стосовно дії цього сертифікату:

...............................................................................................................................

……/……/…… [дата]

П.І.Б. і підпис уповноваженої особи компетентного органу [країна][[21]](#footnote-21)

..........................................................................

[ПІБ, посада, найменування національного органу, телефон, адреса електронної пошти для запитів]

Відомості ліцензії можна знайти в базі даних Європейського Союзу.

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| E:\Эксперт\Наталия\13 08 2014\72087_eu_flag_bw_lg.gif | **ЄВРОПЕЙСЬКА КОМІСІЯ**  **EUROPEAN COMMISSION**  ГЕНЕРАЛЬНИЙ ДИРЕКТОРАТ ОХОРОНИ ЗДОРОВ’Я ТА ЗАХИСТУ СПОЖИВАЧІВ / HEALTH & CONSUMER PROTECTION DIRECTORATE- GENERAL  Охорона здоров’я населення та оцінка ризиків в сфері лікарських засобів/  Public Health and Risk Assessment Pharmaceuticals | E:\Эксперт\Наталия\13 08 2014\emea-2010.jpg |

Форми, якими користуються регуляторні органи

**Формат сертифікату відповідності вимогам належної практики дистрибуції для діючих речовин, що мають використовуватись як вихідна сировина в лікарських засобах для застосування людиною, Європейського Союзу**

(БЛАНК КОМПЕТЕНТНОГО ОРГАНУ)

Сертифікат № \_ \_ \_/\_ \_ \_/\_ \_ \_ / Стор.\_\_

СЕРТИФІКАТ ВІДПОВІДНОСТІ ДИСТРИБ’ЮТОРА ДІЮЧИХ РЕЧОВИН ДЛЯ ВИКОРИСТАННЯ В ЯКОСТІ ВИХІДНОЇ СИРОВИНИ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ ДЛЯ ЗАСТОСУВАННЯ ЛЮДИНОЮ ВИМОГАМ НАЛЕЖНОЇ ПРАКТИКИ ДИСТРИБУЦІЇ

Видано за результатами інспекції відповідно до ст. 111 Директиви 2001/83/EC

Компетентний орган …………………………………… [країна-член] підтверджує наступне:

Дистриб’ютор діючої речовини ………………………………………………………………………

Дільниця, місцезнаходження: ………………………………………………………………………

пройшла інспекцію відповідно до ст. 111(1) Директиви 2001/83/EC, транспонованої у наступне національне законодавство:

………………………………………………………………………………… і у зв’язку із реєстрацією за №\* …………………………………………………………………………………

З інформації, одержаної в ході останньої інспекції зазначеного дистриб’ютора діючих речовин, проведеної ……/……/……р. [дата], вважається, що дистриб’ютор діючих речовин відповідає принципам належної практики дистрибуції для діючих речовин, наведеним у статті 47 Директиві 2001/83/EC.

Цей сертифікат відображає статус дільниці станом на дату інспекції, зазначену вище. Після закінчення п’яти років з дати інспекції не слід покладатись на цей сертифікат щодо відображення статусу відповідності вимогам. Однак, зазначений термін дії сертифікату може бути скорочений із застосуванням принципів управління ризиком регуляторних органів шляхом внесення відмітки у поле «Обмеження або уточнюючі примітки».

Справжність цього сертифікату можна перевірити в базі даних Європейського Союзу. Якщо сертифікат відсутній у базі даних, просимо зв’язатись з органом видачі.

Будь-які обмеження або уточнюючі примітки стосовно дії цього сертифікату:

................................................................................................................

……./……./……. [дата]

П.І.Б. і підпис уповноваженої особи компетентного органу [країна][[22]](#footnote-22)

......................................................................................................................

[ПІБ, посада, найменування органу, телефон, адреса електронної пошти для запитів]

\*Непотрібне видалити

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| E:\Эксперт\Наталия\13 08 2014\72087_eu_flag_bw_lg.gif | **ЄВРОПЕЙСЬКА КОМІСІЯ**  **EUROPEAN COMMISSION**  ГЕНЕРАЛЬНИЙ ДИРЕКТОРАТ ОХОРОНИ ЗДОРОВ’Я ТА ЗАХИСТУ СПОЖИВАЧІВ / HEALTH & CONSUMER PROTECTION DIRECTORATE- GENERAL  Охорона здоров’я населення та оцінка ризиків в сфері лікарських засобів/  Public Health and Risk Assessment Pharmaceuticals | E:\Эксперт\Наталия\13 08 2014\emea-2010.jpg |

Форми, якими користуються регуляторні органи

**Звіт за результатам інспекції відповідності вимогам належної практики дистрибуції (для лікарських засобів для застосування людиною) – Єдиний формат Європейського Союзу**

Формат звіту за результатам інспекції відповідності вимогам належної практики дистрибуції

|  |  |
| --- | --- |
| **1. Код звіту:** |  |
| **2. Об’єкт(и) інспекції:** | |
| Назва та місцезнаходження дільниці, що проходить інспекцію: | |
| **3. Ліцензовані операції:** | |
| □ Закупівля  □ Зберігання  □ Поставки  □ Експорт  □ Брокерська діяльність:  □ Інші діяльність: (зазначити) | |
| **4. Дата інспекції** | дата(и), місяць, рік. |
| **5. Інспектор(и):** | |
| ПІБ інспектора(ів).  Найменування компетентного(их) органу(ів). | |
| **6. Посилання:** | Номер ліцензії на оптову дистрибуцію або реєстраційний номер брокера |
| **7. Вступ:** | |
| Необхідно представити короткий огляд господарської діяльності компанії та категорій продукції, з якою вона працює.  Дата попередньої інспекції.  ПІБ інспектора(ів), що брав(ли) участь у попередній інспекції.  Основні зміни, що відбулись з моменту останньої інспекції.  Необхідно зазначити основні зміни у персоналі, приміщеннях, обладнанні та засобах.  За наявності, необхідно включити посилання на документацію компанії із описом змін та планів на майбутнє або включити таку документацію.  Більшість текстової частини звіту має бути викладена у минулому часі, оскільки звіт відноситься до того, що спостерігалось у день інспекції.  Плани на майбутнє можуть бути викладені в іншому часі. | |
| **8. Сфера інспектування:** | |
| Розділ сфери інспектування має містити короткий опис інспекції (наприклад, відповідність дистрибутивної діяльності настанові з належної практики дистрибуції).  Необхідно зазначити підстави для проведення інспекції (регулярна інспекція GDP, заява на одержання нової ліцензії, інспекція у зв’язку із повідомленнями, що надають підстави для інспектування).  Необхідно чітко викласти ціль(цілі) інспекції. | |
| 9. Перевірена діяльність: | |
| Необхідно зазначити кожну перевірену область діяльності. | |
| 10. Діяльність, що не була перевірена: | |
| За необхідності, слід зазначити ті області чи види діяльності, що не були перевірені під час цієї інспекції. | |
| 11. Персонал, що брав участь під час інспекції: | |
| Необхідно зазначити ПІБ і посади ключового персоналу, що брав участь. | |
| 12. Результати та зауваження інспекторів стосовно перевірки та невідповідностей: | |
| Цей розділ має містити посилання до відповідні заголовки настанови з належної практики дистрибуції.  По кожному заголовку необхідно представити короткий огляд діяльності.  Можуть бути зафіксовані процедури або аспекти, які необхідно відмітити. Також можуть бути зафіксовані пропозиції на майбутнє, які можуть мати вплив на наступну інспекцію.  В цьому розділі необхідно навести посилання результатів інспекції до виявлених невідповідностей із представленням пояснень для класифікації. | |
| а. Короткий огляд результатів останньої інспекції та вжитих коригувальних заходів.  b. Управління якістю  с. Персонал  d. Приміщення та обладнання  е. Документація  f. Діяльність  g. Рекламації, повернення, підозри щодо фальсифікації лікарських засобів та відкликання лікарських засобів  h. Зовнішня (аутсорсингова) діяльність  і. Самоінспекції  j. Транспортування  k. Спеціальні положення щодо брокерів | |
| 13. Інші визначені особливі питання: | |
| Наприклад, відповідні зміни у майбутньому, оголошені компанією | |
| 14. Інше: | |
| Наприклад, взяті проби | |
| 15. Додатки: | |
| Перелік будь-яких додатків | |
| 16. Перелік невідповідностей, класифікованих як критичні, суттєві та інші: | |
| Всі невідповідності необхідно навести відповідно до заголовку настанови з належної практики дистрибуції.  Для всіх невідповідностей необхідно зазначити посилання на відповідний(і) пункти (пункти) настанови з належної практики дистрибуції.  Необхідно навести всі виявлені невідповідності, навіть якщо коригувальні заходи були вжиті одразу після виявлення.  Необхідно попросити компанію повідомити компетентному органу орієнтовний графік виконання коригувальних заходів.  Кожну невідповідність необхідно по можливості викладати заперечними реченнями.  Викладення невідповідності має бути чітким, наприклад, замість «підхід до моніторингу температури не відповідає вимогам належної практики дистрибуції» краще прописати «підхід до моніторингу температури не відповідає вимогам належної практики дистрибуції в тому, що:  1. Температурні щупи не прокалібровані  2. Записи реєстрації температури не аналізуються регулярно.»  Необхідно по можливості уникати таких слів/фраз, як «недостатній» та «здається». При кваліфікуванні невідповідності слід застосовувати такі слова, як «неналежний», «невідповідний» або «недостатній».  Щодо класифікації невідповідностей див. останню сторінку. | |
| 17. Коментарі інспекторів (необов’язковий розділ): | |
| Цей розділ може застосовуватись для фіксування фактичної інформації та усних пояснень, даних в ході інспекції, чи коментарів щодо відповідей компанії. | |
| 18. Рекомендації (необов’язковий розділ): | |
| Перелік рекомендацій для компанії або органів, за наявності | |
| 19. Резюме та висновки: | |
| Інспектор(и) має(ють) зазначити, чи діє компанія відповідно до настанов Європейської Комісії з належної практики дистрибуції лікарських засобів для застосування людиною\*, як встановлено інспекцією, чи були виконані коригувальні заходи (за необхідності), а також має(ють) зазначити будь-які моменти для попередження органу, що направив запит на проведення інспекції. Можуть бути включені посилання на висновки, задокументовані в інших документах, таких як заключний лист, як може передбачатись у національних процедурах.  \*Стаття 84 Директиви 2001/83/EC | |
| 20. Інспектор(и), що брав(ли) участь в інспекції, має(ють) підписати і датувати звіт за результатами інспекції. | |
| ПІБ:  Підпис(и):  Установа(и):  Дата:  Розсилка звіту: | |

**Додаток**

Визначення важливих типів невідповідності вимогам GDP

1 Критична невідповідність:

Будь-яке відхилення від настанов належної практики дистрибуції, внаслідок якого лікарський засіб становить суттєвий ризик для пацієнта та здоров’я населення. До критичної невідповідності відноситься також діяльність, яка збільшує ризик потрапляння фальсифікованих лікарських засобів до пацієнтів.

Комбінація декількох суттєвих невідповідностей, що свідчить про серйозний збій систем.

Прикладами критичної невідповідності можуть бути:

Закупівля лікарських засобів у особи, що не має ліцензії, або постачання лікарських засобів особі без ліцензії;

Зберігання продукції, що потребує холодильного зберігання, при температурі навколишнього середовища;

Виявлення відбракованої або відкликаної продукції в запасах, дозволених до реалізації

2 Суттєва невідповідність:

Некритична невідповідність:

свідчить про суттєве відхилення від належної практики дистрибуції;

або спричинила чи може спричинити невідповідність лікарського засобу вимогам реєстраційного посвідчення, зокрема, умовам зберігання та транспортування;

або свідчить про суттєве відхилення від умов ліцензії на оптову дистрибуцію;

або є комбінацією декількох інших невідповідностей, жодна з яких сама по собі не є суттєвою, проте у сукупності представляє собою суттєву невідповідність.

3 Інша невідповідність:

Невідповідність, яка не підпадає під категорію критичної чи суттєвої, проте свідчить про відхилення від настанови належної практики дистрибуції.

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| E:\Эксперт\Наталия\13 08 2014\72087_eu_flag_bw_lg.gif | **ЄВРОПЕЙСЬКА КОМІСІЯ**  **EUROPEAN COMMISSION**  ГЕНЕРАЛЬНИЙ ДИРЕКТОРАТ ОХОРОНИ ЗДОРОВ’Я ТА ЗАХИСТУ СПОЖИВАЧІВ / HEALTH & CONSUMER PROTECTION DIRECTORATE- GENERAL  Охорона здоров’я населення та оцінка ризиків в сфері лікарських засобів/  Public Health and Risk Assessment Pharmaceuticals | E:\Эксперт\Наталия\13 08 2014\emea-2010.jpg |

Форми, якими користуються регуляторні органи

**Декларація про невідповідність вимогам належної практики дистрибуції (для лікарських засобів для застосування людиною)**

(БЛАНК КОМПЕТЕНТНОГО ОРГАНУ)

Звіт № \_ \_ \_/\_ \_ \_/\_ \_\_/\_ \_

ДЕКЛАРАЦІЯ ПРО НЕВІДПОВІДНІСТЬ ВИМОГАМ НАЛЕЖНОЇ ПРАКТИКИ ДИСТРИБУЦІЇ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ ДЛЯ ЗАСТОСУВАННЯ ЛЮДИНОЮ

Обмін інформацією між національними компетентними органами ЄЕЗ після виявлення серйозної невідповідності оптового дистриб’ютора вимогам належної практики дистрибуції

|  |
| --- |
| **Частина 1** |
| Видано за результатами інспекції відповідно до ст. 111(7) Директиви 2001/83/EC у поточній редакції.  Компетентний орган ...............................................[*країна-член*] підтверджує наступне:  Оптовий дистриб’ютор .........................................................................................................  Номер ліцензії ........................................................................................................  Місцезнаходження дільниці ....................................................................................................... |

З інформації, одержаної в ході останньої інспекції зазначеного оптового дистриб’ютора, проведеної ……/……/……р. [дата], вважається, що оптовий дистриб’ютор не відповідає вимогам належної практики дистрибуції, наведеним у статті 84 Директиві 2001/83/EC.

|  |
| --- |
| **Частина 2** |
| Діяльність оптової дистрибуції, на яку впливає невідповідність: <зазначити> |

Частина 3

1. Характер невідповідності: <зазначити>

2. Захід, вжитий/запропонований національним компетентним органом: <зазначити>

3. Додаткові примітки: <зазначити>

Дата телеконференції: Час телеконференції (CET): № набору:

……/……/……р. [дата]

П.І.Б. і підпис уповноваженої особи компетентного органу [країна][[23]](#footnote-23)

.........................................................................................

[ПІБ, посада, найменування органу, телефон, адреса електронної пошти для запитів]

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| E:\Эксперт\Наталия\13 08 2014\72087_eu_flag_bw_lg.gif | **ЄВРОПЕЙСЬКА КОМІСІЯ**  **EUROPEAN COMMISSION**  ГЕНЕРАЛЬНИЙ ДИРЕКТОРАТ ОХОРОНИ ЗДОРОВ’Я ТА ЗАХИСТУ СПОЖИВАЧІВ / HEALTH & CONSUMER PROTECTION DIRECTORATE- GENERAL  Охорона здоров’я населення та оцінка ризиків в сфері лікарських засобів/  Public Health and Risk Assessment Pharmaceuticals | E:\Эксперт\Наталия\13 08 2014\emea-2010.jpg |

Форми, якими користуються регуляторні органи

**Декларація про невідповідність дистриб’ютора діючих речовин для використання в якості вихідної сировини в лікарських засобах для застосування людиною вимогам належної практики дистрибуції**

(БЛАНК КОМПЕТЕНТНОГО ОРГАНУ)

Звіт № \_ \_ \_/\_ \_ \_/\_ \_\_/\_ \_

ДЕКЛАРАЦІЯ ПРО НЕВІДПОВІДНІСТЬ ДИСТРИБ’ЮТОРА ДІЮЧИХ РЕЧОВИН ДЛЯ ВИКОРИСТАННЯ В ЯКОСТІ ВИХІДНОЇ СИРОВИНИ В ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБАХ ДЛЯ ЗАСТОСУВАННЯ ЛЮДИНОЮ ВИМОГАМ НАЛЕЖНОЇ ПРАКТИКИ ДИСТРИБУЦІЇ

Обмін інформацією між національними компетентними органами ЄЕЗ після виявлення серйозної невідповідності дистриб’ютора діючих речовин вимогам належної практики дистрибуції

|  |
| --- |
| Частина 1 |
| Видано за результатами інспекції відповідно до ст. 111(7) Директиви 2001/83/EC у поточній редакції.  Компетентний орган ...........................*раїна-член*] підтверджує наступне:  Дистриб’ютор діючих речовин ....................................................................................................  Місцезнаходження дільниці ..................................................................................................... |

З інформації, одержаної в ході останньої інспекції зазначеного дистриб’ютора діючих речовин, проведеної ……/……/……р. [дата], вважається, що дистриб’ютор діючих речовин не відповідає вимогам належної практики дистрибуції для діючих речовин, наведеним у статті 47 Директиві 2001/83/EC.

|  |
| --- |
| **Частина 2** |
| □ Невідповідність вплинула на всі діючі речовини, зареєстровані для оптової торгівлі  □ Зазначити, на які діючі речовини вчинений вплив: <зазначити> |

Частина 3

4. Характер невідповідності: <зазначити>

5. Захід, вжитий/запропонований національним компетентним органом: <зазначити>

6. Додаткові примітки: <зазначити>

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Дата телеконференції: | Час телеконференції (CET): | № набору: |

……/……/……р. [дата]

П.І.Б. і підпис уповноваженої особи компетентного органу [країна]1

.....................................................................................................

[ПІБ, посада, найменування органу, телефон, адреса електронної пошти для запитів]

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| E:\Эксперт\Наталия\13 08 2014\72087_eu_flag_bw_lg.gif | **ЄВРОПЕЙСЬКА КОМІСІЯ**  **EUROPEAN COMMISSION**  ГЕНЕРАЛЬНИЙ ДИРЕКТОРАТ ОХОРОНИ ЗДОРОВ’Я ТА ЗАХИСТУ СПОЖИВАЧІВ / HEALTH & CONSUMER PROTECTION DIRECTORATE- GENERAL  Охорона здоров’я населення та оцінка ризиків в сфері лікарських засобів/  Public Health and Risk Assessment Pharmaceuticals | E:\Эксперт\Наталия\13 08 2014\emea-2010.jpg |

Форми, якими користуються регуляторні органи

**Форма запиту для обміну інформацією щодо власників реєстраційних посвідчень або ліцензій на виробництво між компетентними органами в ЄС**

Наведені далі шаблони були розроблені для сприяння обміну інформацією між компетентними органами в Європейській Економічній Зоні, оскільки відсутні встановлені процедури чи системи (наприклад, база даних EudraGMP) для обміну інформацією.

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Вихідний № | Кількість сторінок / кількість додатків: | Дата: |

**Компетентний орган, що направляє запит**

|  |  |
| --- | --- |
| Компетентний орган / країна |  |
| Адреса / телефон / факс |  |
| Контактна особа |  |
| Адреса електронної пошти контактної особи |  |

**Компетентний орган, що надає відповідь на запит**

|  |  |
| --- | --- |
| Компетентний орган / країна |  |
| Адреса / телефон / факс |  |
| Контактна особа |  |
| Адреса електронної пошти контактної особи |  |

**Запит на обмін інформацією щодо** [*зазначити відповідну інформацію*]

|  |  |
| --- | --- |
| Власник реєстраційного посвідчення – адреса / телефон / факс / електронна адреса |  |
| Уповноважена особа, відповідальна за фармаконагляд / дільниця системи фармаконагляду – адреса / телефон |  |
| Лікарський засіб / лікарська форма / дозування / міжнародна непатентована назва / реєстраційне посвідчення |  |
| Виробник – адреса / телефон / факс / електронна адреса |  |
| Затребувана інформація |  |

Форма відповіді на запит для обміну інформацією щодо власників реєстраційних посвідчень або ліцензій на виробництво між компетентними органами в ЄС

За запитом компетентного органу …………………………………………………………………… від ....../....../…… р. (оригінальний вихідний №…………….)

компетентний орган ………………………………………………………………………………………………………………………… підтверджує наступну інформацію:

Власник реєстраційного посвідчення та/або уповноважена особа, відповідальна за фармаконагляд / дільниця системи фармаконагляду або виробник (непотрібне видалити)…………………………………………………

Лікарський засіб / лікарська форма / дозування / міжнародна непатентована назва / реєстраційне посвідчення ………………………………………………………………………………………Місцезнаходження ……………………………………………………………………………………………………………………………………………………………………………

ПІБ та підпис уповноваженої посадової особи звітного компетентного органу:

……………………………………………… Дата:……………… р.

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| E:\Эксперт\Наталия\13 08 2014\72087_eu_flag_bw_lg.gif | **ЄВРОПЕЙСЬКА КОМІСІЯ**  **EUROPEAN COMMISSION**  ГЕНЕРАЛЬНИЙ ДИРЕКТОРАТ ОХОРОНИ ЗДОРОВ’Я ТА ЗАХИСТУ СПОЖИВАЧІВ / HEALTH & CONSUMER PROTECTION DIRECTORATE- GENERAL  Охорона здоров’я населення та оцінка ризиків в сфері лікарських засобів/  Public Health and Risk Assessment Pharmaceuticals | E:\Эксперт\Наталия\13 08 2014\emea-2010.jpg |

Реєстрація виробника, імпортера або дистриб’ютора діючих речовин (що використовуються в лікарських засобах для застосування людиною)

Формат Європейського Союзу для реєстрації виробника, імпортера або дистриб’ютора діючої речовини (що використовується в лікарських засобах для застосування людиною)

Формат Європейського Союзу для реєстрації[[24]](#footnote-24) виробника, імпортера або дистриб’ютора діючих речовин

1. Реєстраційний номер

2. Найменування або фірмове найменування юридичної особи, що реєструється

3. Постійна або юридична адреса юридичної особи, що реєструється

4. Місцезнаходження дільниці(ць), у якій проводиться зареєстрована діяльність

(Мають бути наведені всі ліцензовані дільниці, якщо вони не включені до окремої реєстрації)

5. Національні правові підстави для реєстрації

6. ПІБ відповідальної посадової особи компетентного органу країни-члена, який проводить перевірку реєстрації2

7. Підпис[[25]](#footnote-25)

8. Дата

Ця реєстраційна форма дійсна при пред’явленні всіх сторінок. Справжність цієї реєстраційної форми можна перевірити в базі даних Європейського Союзу або в органі, що проводить перевірку.

Власник реєстрації, зазначений у розділі 2, має щорічно повідомляти компетентному органу перелік змін, які стались по відношенню до відомостей, наведених у реєстраційній формі. Повідомлення про будь-які зміни, які чинять вплив на якість або безпеку наведених діючих речовин, мають бути направлені негайно.

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Реєстраційний № | | |
| Сторінка № з № | | |
| ПРЕДМЕТ РЕЄСТРАЦІЇ | | |
| Назва та місцезнаходження дільниці: | | |
| 1. ВИРОБНИЧІ ОПЕРАЦІЇ  Діюча(і) речовина(и): | | |
| **A** | **Виробництво діючої речовини шляхом хімічного синтезу** |
|  | *1. Виготовлення проміжних продуктів діючої речовини*  *2. Виробництво технологічної діючої речовини*  *3. Утворення солей / етапи очищення: <зазначити> (наприклад, кристалізація)*  *4. Інші <зазначити>* |
| **B** | **Екстракція діючої речовини з джерела природнього походження** |
|  | *1. Екстракція речовини із рослинної сировини*  *2. Екстракція речовини із сировини тваринного походження*  *3. Екстракція речовини із сировини людини*  *4. Екстракція речовини із сировини мінерального походження*  *5. Модифікація екстрагованої речовини <вказати тип сировини 1, 2, 3, 4>*  *6. Очищення екстрагованої речовини <вказати тип сировини 1, 2, 3, 4>*  *7. Інші <зазначити>* |
| **C** | **Виробництво діючої речовини шляхом біологічних процесів** |
|  | *1. Ферментація*  *2. Культивування клітин <вказати вид клітини> (наприклад, ссавці / бактерії)*  *3. Виділення / очищення*  *4. Модифікація*  *5. Інші <зазначити>* |
| **D** | **Виробництво стерильної діючої речовини (заповнити розділи A, B і C, якщо вони застосовні)** |
|  | *1. Асептично виготовлені*  *2. Виготовлені з фінішною стерилізацією* |
| **E** | **Загальні завершальні стадії** |
|  | *1. Обробка фізичними методами <вказати> (наприклад, сушка, здрібнення / мікронізація, калібрування)*  *2. Пакування у первинну упаковку (укладання / закупорювання діючої речовини у пакувальному матеріалі, що має прямий контакт з речовиною)*  *3. Пакування у вторинну упаковку (укладення закупореної первинної упаковки у зовнішній пакувальний матеріал або контейнер. Ця стадія також включає маркування матеріалу, що може наноситись з метою ідентифікації або простежуваності (нанесення номеру серії) діючої речовини)*  *4. Інші <вказати> (щодо незазначених вище операцій)* |
| F | *Випробування контролю якості*  *Цей розділ необхідно заповнювати тільки за включення відомостей у будь-які блоки розділів A, B, C, D, E* |
|  | *1. Фізичні / хімічні випробування*  *2. Мікробіологічні випробування (окрім випробувань стерильності)*  *3. Мікробіологічні випробування (у т.ч. випробування стерильності)*  *4. Біологічні випробування* |

1. **ДІЯЛЬНІСТЬ З ІМПОРТУ ТА ДИСТРИБУЦІЇ**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **A** | **Імпорт**  *(навести всі імпортовані діючі речовини із зазначенням відомостей про відповідних виробників та, за наявності, дистриб’юторів)* | | |
|  | *Діюча речовина* | *Виробник із 3-ї країни (найменування і місцезнаходження)* | *Дистриб’ютор (найменування і місцезнаходження)* |
|  |  |  |
| **B** | **Дистрибуція** | | |
|  | *Діюча(і) речовина(и) (навести всі діючі речовини, дистрибуція яких здійснюється)* | | |

Будь-які обмеження або уточнюючі примітки стосовно обсягу зазначених зареєстрованих операцій

........................................................................................................................

ПІБ відповідальної посадової особи компетентного органу країни-члена, який проводить перевірку реєстрації[[26]](#footnote-26)

Підпис

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Реєстраційний № | | | |
| Сторінка № з № | | | |
| E:\Эксперт\Наталия\13 08 2014\72087_eu_flag_bw_lg.gif | **ЄВРОПЕЙСЬКА КОМІСІЯ**  **EUROPEAN COMMISSION**  ГЕНЕРАЛЬНИЙ ДИРЕКТОРАТ ОХОРОНИ ЗДОРОВ’Я ТА ЗАХИСТУ СПОЖИВАЧІВ / HEALTH & CONSUMER PROTECTION DIRECTORATE- GENERAL  Охорона здоров’я населення та оцінка ризиків в сфері лікарських засобів/  Public Health and Risk Assessment Pharmaceuticals | E:\Эксперт\Наталия\13 08 2014\emea-2010.jpg |

Процедури щодо централізованих процедур

**Координування інспекцій GMP для продукції централізованої реєстрації**

Зміст:

• Вступ

• Сфера застосування

• Законодавча база

• Загальна процедура проведення інспекцій GMP

• Повідомлення заявника про намір подати заяву на реєстрацію

лікарського засобу

• Призначення групи інспекторів та підготовка до інспекції

• Зв’язок із заявником та виробником(ами), що є об’єктами інспектування

• Подання кінцевого звіту представнику комітету та Європейському

агентству лікарських засобів.

1. Вступ

З цією настановою необхідно ознайомлюватись разом з умовами стандартного договору, укладеного між Європейським агентством лікарських засобів (EMA) та компетентними органами країн-членів ЄС.

2. Сфера застосування

Інспекції GMP, які проводяться компетентними органами країн-членів Європейської Економічної Зони (ЄЕЗ) на запит Європейського агентства лікарських засобів.

3. Законодавча база

Для завершення оцінки заяв на одержання реєстраційних посвідчень в рамках централізованої системи комітет лікарських засобів для застосування людиною (CHMP) або комітет лікарських засобів для застосування у ветеринарії (CVMP) може направити запит на проведення інспекції виробничої дільниці із виробництва лікарського засобу згідно із статтями 8(2) та 33(2) відповідно Регламенту Європейського Парламенту і Ради Європи № 726/2004.

Запити на проведення повторних (рутинних) інспекцій можуть бути направлені також відповідно до умов статей 19(3) і 44(3) зазначеного Регламенту.

4. Загальна процедура проведення інспекцій GMP

4.1 Управління інспекціями, координованими Європейським агентством лікарських засобів, здійснюється із застосуванням корпоративних належних практик.

4.2 Звіти за результатами інспекції складають інспектори наглядового органу країни-члену для всіх інспекцій, які проводяться за запитом комітету лікарських засобів для застосування людиною (CHMP) або комітету лікарських засобів для застосування у ветеринарії (CVMP) відповідно до обов’язків, передбачених у статтях 18 або 43 Регламенту 726/2004.

(Примітка: якщо наглядовий орган не має можливості провести інспекцію у третій країні, допускається звернення до іншого компетентного органу для проведення інспекції відповідно до процедури Співтовариства щодо делегування обов’язків)

4.3 Для складення звіту інспекторам наглядового органу можуть допомагати спеціалісти, призначені комітетом лікарських засобів для застосування людиною (CHMP) або комітетом лікарських засобів для застосування у ветеринарії (CVMP) для участі в інспекції.

4.4 Європейське агентство лікарських засобів вимагає, щоб звіт за результатами інспекції складали англійською мовою.

4.5 Зміст і формат звіту мають відповідати вимогам, описаним у Збірці процедур Європейського Співтовариства.

4.6 Звіт має надавати відповіді на будь-які питання, направлені представником / співпредставником комітету щодо оцінки виробничих операцій та/або процедур контролю, чи розглядити будь-які специфічні питання, визначені комітетом лікарських засобів для застосування людиною (CHMP) або комітетом лікарських засобів для застосування у ветеринарії (CVMP) та/чи Європейським агентством лікарських засобів (EMA) (наприклад, повідомлення про проблеми, дефекти якості), за їх наявності.

4.7 Звіт за результатами інспекції повинен бути оформлений і надісланий Європейському агентству лікарських засобів (завантажено до застосунку корпоративних належних практик і підписано всіма інспекторами) протягом періоду часу, встановленого у відповідному запиті на проведення інспекції.

4.8 Європейське агентство лікарських засобів перевірить отримані звіти за результатами інспекції на предмет дотримання цієї настанови і їх науковий зміст, а також загальну якість. Звіти, що на думку Агентства вважаються такими, що містять недоліки, є неповними чи не відповідають необхідному науковому стандарту, будуть повернені органам, відповідальним за їх підготовку з письмовим роз’ясненням причин неприйняття та пропонованим терміном для перегляду, повторного інспектування чи інших коригувальних заходів. Для інспекцій, що проводиться перед видачою реєстраційного посвідчення, такий термін враховуватиме загальний затверджений графік з метою завершення оцінки заяви.

5. Повідомлення заявника про намір подати заяву на реєстрацію лікарського засобу

У своєму повідомленні про намір подати заяву заявники повинні вказати назву (в тому числі контактну особу) і адресу запропонованих виробників активної(их) речовин(и) і готової продукції, в тому числі виробничу(і) дільницю(і) у ЄЕЗ, відповідальних за випуск серії лікарського засобу. За необхідності слід надати блок-схему для демонстрації ролі всіх різних залучених дільниць. Всі дільниці, перелічені у заявах, повинні бути готові до проведення інспекції з моменту подання заяви і відповідати вимогам належної виробничої практики (GMP) ЄС (чи її еквіваленту).

6. Призначення групи інспекторів та підготовка до інспекції

Європейське агентство лікарських засобів проводить валідацію подання заяв до централізованої системи та визначає, вимагається чи ні проведення інспекції відповідного виробництва, контролю, випуску серій та дільниці(ь) імпортування для перевірки відповідності вимогам GMP до видачі реєстраційного посвідчення або внесення зміни. Спільно з представником / співпредставником комітету приймається рішення про те, вимагати у відповідного комітету затвердження запиту на проведення інспекції чи ні. Такі запити затверджуються комітетом на 90-й день чи найпізніше до 120-го дня і включають будь-які специфічні аспекти заяви, що представник / співпредставник комітету висуває у звіті(ах) про оцінку на 70-й день чи станом на аналогічний момент часу у випадку зі змінами.

Крім того, Європейське агентство лікарських засобів забезпечує, що виробничі дільниці, перелічені у централізованих реєстраційних посвідченнях, що розташовані на території третіх країн, проходять рутинні повторні інспекції відповідно до періодичності інспекцій, викладеній у Збірці процедур Європейського Співтовариства з метою перевірки поточної відповідності вимогам GMP за виключенням випадків, коли в силі залишається угода про взаємне визнання чи аналогічна угода. Повторне інспектування дільниць, розташованих у ЄЕЗ чи країнах, де має силу угода про взаємне визнання чи аналогічна угода, залишається відповідальністю відповідних національних компетентних органів.

Європейське агентство лікарських засобів призначить національні компетентні органи, що сформують групу інспекторів. Як правило, керівництво буде обійняте наглядовим органом, який одержує підтримку іншого органу, зокрема інший наглядовий орган, якщо їх більше ніж один. Європейське агентство лікарських засобів проконсультується з представниками / співпредставниками комітету і інспекційними органами Європейського агентства лікарських засобів за необхідності і буде, зокрема у випадку повторних інспекцій, намагатись розподілити робоче навантаження серед країн-членів.

Національні компетентні органи, що беруть участь у затвердженому запиті на проведення інспекції, призначать інспекторів, які будуть проводити інспекцію із застосуванням застосунку корпоративних належних практик. Національний компетентний орган не призначатиме інспекторів, що не включені до переліку експертів Європейського агентства лікарських засобів. Європейське агентство лікарських засобів перевірить статус документації про призначення експертів до прийняття таких призначень.

Якщо наглядовий орган не в змозі проводити інспектування в третій країні буде визначено компетентний орган на заміну відповідно до процедури Співтовариства щодо делегування обов’язків.

Щодо рутинних повторних інспекцій Європейське агентство лікарських засобів запропонує річний план інспектування за узгодженням з наглядовими органами, призначеними для рівномірного розподілу робочого навантаження, за підтримки інших інспекційних органів за необхідності.

7. Зв’язок із заявником та виробником(ами), що є об’єктами інспектування

Після того, як комітет звернеться із запитом на проведення інспекції, Європейське агентство лікарських засобів направить заявнику / власнику реєстраційного посвідчення повідомлення про інспекцію із зазначенням інформації про групу інспекторів та вимогою оплати за інспекцію.

Оплата за інспекції здійснюється відповідно до рішення за розцінками, затвердженими правлінням згідно зі Статтею 53 (3) Регламенту. Щодо інспекцій за межами ЄС транспортні витрати сплачуються безпосередньо інспекційним органам заявником / власником реєстраційного посвідчення відповідно до Статті 5 (4) Регламенту Ради Європи (EEC) 297/95 із подальшими змінами. Інспектори домовляються безпосередньо з виробником і фіксують дату проведення інспекції, а також у випадку інспекцій в третіх країнах повинні повідомити про це місцевий компетентний орган. В ході підготовки до інспекції виробник(и) чи заявник / власник реєстраційного посвідчення можуть отримати запит на надання інформації про дільницю та діяльність, що має інспектуватись (ця інформація зазвичай надається у «досьє виробничої дільниці»). Заявник може отримати запит на надання групі інспекторів копії відповідних частин досьє.

У випадку проведення повторних інспекцій Європейське агентство лікарських засобів зверне увагу групи інспекторів на будь-які специфічні питання, що були визначені в якості подальших заходів після інспекції, наприклад, що виникли після проведення останньої інспекції, пробовідбору та тестування чи розслідувань дефектів якості до інспектування.

8. Подання кінцевого звіту представнику комітету та Європейському агентству лікарських засобів

Через один місяць після передачі звіту за результатами інспекції виробнику, група інспекторів направить свій звіт до Європейського агентства лікарських засобів (шляхом завантаження та підписання звіту у застосунку корпоративних належних практик). Керівний орган інспекції несе відповідальність за видачу сертифікатів GMP чи звітів про невідповідність вимогам згідно з законодавством Європейського Співтовариства та актуалізацію бази даних EudraGMP відповідним чином.

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| E:\Эксперт\Наталия\13 08 2014\72087_eu_flag_bw_lg.gif | **ЄВРОПЕЙСЬКА КОМІСІЯ**  **EUROPEAN COMMISSION**  ГЕНЕРАЛЬНИЙ ДИРЕКТОРАТ ОХОРОНИ ЗДОРОВ’Я ТА ЗАХИСТУ СПОЖИВАЧІВ / HEALTH & CONSUMER PROTECTION DIRECTORATE- GENERAL  Охорона здоров’я населення та оцінка ризиків в сфері лікарських засобів/  Public Health and Risk Assessment Pharmaceuticals  History of changes to the Compilation of Procedures | | E:\Эксперт\Наталия\13 08 2014\emea-2010.jpg |
| **Дата** | | **Опис** | | |
| Грудень 2003 р. | | Вперше опубліковано Європейським агентством лікарських засобів від імені Європейської Комісії, оновлюючи версію від травня 2001 року із включенням нової процедури управління підозрами дефектів якості, актуалізованої процедури швидкого оповіщення, із доданням до процедури перевірки валідації та форм обміну інформацією, а також основ систем якості для інспекційних органів Європейського Союзу. | | |
| Лютий 2004 року (ред. 1) | | Актуалізовано із включенням до процедури проведення інспекцій нового додатку щодо досліджуваних лікарських засобів, а також переглянутого документу щодо навчання та кваліфікації інспекторів GMP. Обидва документи були розроблені у відповідь на ст. 15(5) Директиви 2001/20/EC. | | |
| Вересень 2004 року (ред. 2) | | Актуалізовано із включення незначних змін до розділу 5 процедури розгляду швидких оповіщень та консолідацією процедури і різних форм для обміну інформацією. Ця редакція містить нову форму для використання у випадку інспекції, яка проводиться в третій країні, із негативним заключенням, в результаті чого необхідно вжиті скоординовані адміністративні заходи на всій території Європейської Спільноти. | | |
| Лютий 2005 року (ред. 3) | | Перегляд процедури з перевірки відповідності вимогам GMP в третіх країнах. | | |
| Вересень 2005 року (ред. 4) | | Відповідно до ст. 47 Директиви 2004/27/EC та ст. 51 Директиви 2004/28/EC, що вносять зміни до Директив 2001/83/EC і 2001/82/EC відповідно, введені переглянуті форми звіту за результатами інспекції GMP та ліцензії на виробництва Європейської Спільноти та форми сертифікату GMP Європейської Спільноти.  Включені керівництва для компетентних органів щодо того, коли необхідно проводити інспекції виробників діючих речовин на підставі положень ст. 111(1) Директиви 2001/83/EC і ст. 80(1) Директиви 2001/82/EC у поточній редакції.  Окрім того, внесені незначні зміни до додатку 2 короткого звіту для інспекцій, які проводяться за запитом Європейського агентства лікарських засобів.  Внесені корективи до заголовку процедури управління підозрами дефектів якості. | | |
| Липень 2006 року (ред. 5) | | Додано вступ, а також незначні змін до процедури щодо швидкого оповіщення, наданого на підставі дефектів якості, а також розширені форми ліцензії на виробництва і сертифікату GMP. | | |
| Вересень 2006 року (ред. 5 переформатовано) | | Окремі документи Збірки було переформатовано та розташовано у порядку для полегшення їх окремого завантаження із веб-сайту. До основного тексту документів змін не вносилось. | | |
| Жовтень 2006 року (ред. 6) | | Включено процедуру щодо делегування проведення інспекції GMP наглядовим органом іншому компетентному органу стосовно продукції централізованої реєстрації. | | |
| Березень 2007 року (ред. 7) | | Додано процедуру видачі та актуалізації сертифікатів GMP. Видалено зміст сертифікації серії виробника для лікарських засобів, які експортуються в рамках угоди про взаємне визначення, та блок-схему заходів/прийняття рішень щодо результатів інспекції для заяв за централізованою системою. | | |
| Квітень 2008 року (ред. 8) | | Проведено перегляд основи системи якості із включенням підходу управління ризиком для якості у виконання настанови ICH Q9. | | |
| Серпень 2008 року (ред. 9) | | Актуалізовано документ із навчання та кваліфікації інспекторів GMP. | | |
| Березень 2010 року (ред. 10) | | Додано нову процедуру щодо розгляду серйозних невідповідностей GMP, яка також має на меті забезпечити скоординовану реакцію на вилучення чи призупинення сертифікатів відповідності статтям Європейської Фармакопеї на підставах невідповідності вимогам GMP. Актуалізовані процедури управління підозрами дефектів якості та порядку роботи із швидким оповіщенням із включенням діючих речовин, фальсифікованих лікарських засобів та досліджуваних лікарських засобів. Переглянуто форму звіту за результатами інспекції GMP в світлі погодження, що більше не потрібно складати додаткові короткі звіти, які попередньо вимагались щодо інспекцій, які проводяться за запитом Європейського агентства лікарських засобів. | | |
| Серпень 2010 року (ред. 11) | | Додано нову процедуру навчання і кваліфікація інспекторів, які проводяться інспекції GDP, а також актуалізовано вступ в світлі додання першого документу у зв’язку із інспекціями GDP. Опубліковано переглянутий документ, який актуалізує та розширює процедуру координування інспекцій закордоном і на території Європейської Спільноти перед видачою реєстраційного посвідчення в ході оцінки заяв (координування інспекцій GMP щодо продукції централізованої реєстрації). Це дозволило видалити Настанову щодо підготовки звіту за результатами інспекцій GMP, які проводяться за запитом комітету лікарських засобів для застосування людиною або комітетом лікарських засобів для застосування у ветеринарії, у зв’язку із представленням в березні 2010 року форми звіту за результатами інспекції Європейського Співтовариства. | | |
|  | |  | | |
| Липень 2011 року (ред. 13) | | Видалено «Обмін інформацією щодо виробників та ліцензій на виробництво чи оптову дистрибуцію між компетентними органами Європейської економічної зони» за погодженням із Робочою групою інспекторів GMP/ GDP (24-26/05/2011) | | |
| Травень 2012 року (ред. 14) | | Додано нові шаблони в розділі «Форми, якими користуються регуляторні органи» (ліцензія на оптову дистрибуцію, сертифікати GDP, декларація про невідповідність вимогам належної практики дистрибуції) та шаблон реєстрації виробника, імпортера чи дистриб’ютора діючої речовини (що використовується в лікарських засобах для застосування людиною) для сприяння введення відомостей в базу даних Європейського союзу згідно із вимогами Директиви 2011/62/EU.  Додано процедуру розгляду інформації про серйозну невідповідність вимогам GMP, одержаної від органів третіх країн або міжнародних організацій. | | |
| Липень 2012 року (ред. 15) | | Змінено «Форму ліцензії на виробництво Європейського Співтовариства (Європейського союзу)» для сприяння гармонізованій інтерпретації. Аналогічним чином змінено «Форму сертифікату GMP Європейського союзу» для сприяння інтерпретації та забезпечення умов введення відомостей про виробничі операції щодо діючих речовин, які були інспектовані. «Декларація про невідповідність вимогам GMP» та «Повідомлення інформації про серйозну невідповідність вимогам GMP, що надійшла від органів третіх країн чи міжнародних організацій» були виділені як окремі шаблони в розділі «Форми, якими користуються регуляторні органи». Додано новий шаблон в розділі «Форми, якими користуються регуляторні органи»: «Форма запиту для обміну інформацією щодо власників реєстраційних посвідчень або ліцензії на виробництво між компетентними органами в ЄЕЗ». | | |
| Червень 2013 року (ред. 16) | | Додано нові документи в розділі «Процедури, пов’язані з інспекціями GDP»: процедура проведення інспекції GDP щодо лікарських засобів для застосування людиною, видача та переоформлення сертифікатів GDP для лікарських засобів для застосування людиною.  Розроблено новий розділ «Документи щодо інтерпретації» та включено документ інтерпретації для формату ліцензії на виробництво / імпорт Європейського союзу.  Переглянуто процедуру «Модель ризикоорієнтованого планування інспекцій фармацевтичних виробників» (в розділі «Процедури, пов’язані з інспекціями GMP» ) із включенням рекомендованої моделі ризикоорієнтованого планування інспекцій у середовище GMP PI-037-1-PIC/S  В розділі «Форми, якими користуються регуляторні органи» додано шаблон «Форма звіту за результатами інспекції GDP». | | |

1. - Відповідно до Статті 46a Директиви 2001/83/EC і Статті 50a Директиви 2001/82/EC у виконання зазначених Директив виробництво діючих речовин, які використовуються в якості вихідної сировини, включає серед іншого імпорт діючих речовин. [↑](#footnote-ref-1)
2. - Визначення терміну «надійні органи» див. в п. 4.8.6. [↑](#footnote-ref-2)
3. - Без обмеження будь-яких умов щодо конфіденційності. [↑](#footnote-ref-3)
4. -- Без обмеження будь-яких умов щодо конфіденційності**.** [↑](#footnote-ref-4)
5. - У випадку лікарських засобів для застосування людиною до вимог законодавства відноситься також належна практика дистрибуції. [↑](#footnote-ref-5)
6. - Ліцензія, передбачена у параграфі 40(1) Директиви 2001/83/EC та параграфі 44(1) Директиви 2001/82/EC, необхідна також для імпорту з третіх країн на територію країни-члена. [↑](#footnote-ref-6)
7. - Настанову щодо інтерпретації цього шаблону можна знайти в меню «Допомога» в базі даних EudraGMP. [↑](#footnote-ref-7)
8. - Компетентний орган несе відповідальність за забезпечення відповідного посилання ліцензії з заявою виробника (ст. 42(3) Директиви 2001/83/EC та ст. 46(3) Директиви 2001/82/EC у поточній редакції). [↑](#footnote-ref-8)
9. \* Виробник повинен провести оцінку матеріалів, які використовуються на дільниці, на предмет ризику, який вони становлять відносно їх активності, токсичності або можливої сенсабілізації, за допомогою настанов, описаних у розділах 3 і 5 Настанови з GMP, Том 4 законодавчої бази EudraLex, Частина І. Якщо дільниця вважається сертифікованою на предмет відповідності GMP по відношенню д виробничих операцій або операцій пакування у первинну упаковку субстанцій чи продукції, яка вважається високо сенсабілізуючою, високоактивною або високотоксичною чи становить особливу небезпеку (наприклад, радіологічні фармацевтичні препарати), необхідно зазначити це в графі відповідної лікарської форми, використовуючи відповідні пункти у спадаючому списку в базі даних EudraGMDP. Будь-які обмеження (наприклад, виробництво продукту має проводитись у виділеному приміщенні), які можуть застосовуватись до цієї продукції, необхідно зазначати в графі уточнюючих приміток у відповідній лікарській формі. [↑](#footnote-ref-9)
10. - Єдиний формат звіту за результатами інспекції GMP в Європейському союзу було запроваджено відповідно до ст. 47 Директиви 2004/27/EC та ст. 51 Директиви 2004/28/EC, що вносять поправки до Директиви 2001/83/EC і 2001/82/EC відповідно. [↑](#footnote-ref-10)
11. - Ліцензія, передбачена у параграфі 40(1) Директиви 2001/83/EC та параграфі 44(1) Директиви 2001/82/EC, необхідна також для імпорту з третіх країн на територію країни-члена. [↑](#footnote-ref-11)
12. - Настанову щодо інтерпретації цього шаблону можна знайти в меню «Допомога» в базі даних EudraGMP. [↑](#footnote-ref-12)
13. - Компетентний орган має навести відповідне посилання ліцензії до заяви виробника (ст. 42(3) Директиви 2001/83/EC та ст. 46(3) Директиви 2001/82/EC у поточній редакції). [↑](#footnote-ref-13)
14. - Сертифікат, передбачений у пар. 111(5) Директиви 2001/83/EC та 80(5) Директиви 2001/82/EC, також застосовується до імпортерів. [↑](#footnote-ref-14)
15. - Настанову щодо інтерпретації цього шаблону можна знайти в меню «Допомога» в базі даних EudraGMP. [↑](#footnote-ref-15)
16. - Ці вимоги відповідають рекомендаціям належної виробничої практики GMP ВООЗ. [↑](#footnote-ref-16)
17. - Кожна сторінка сертифікату повинна містити підпис, дату та контактні дані. [↑](#footnote-ref-17)
18. - Декларація про невідповідність, передбачена у пар. 111(7) Директиви 2001/83/EC та 80(7) Директиви 2001/82/EC у поточній редакції, також застосовується до імпортерів. [↑](#footnote-ref-18)
19. - Заповнюється відповідно до «Процедури управління інформацією про серйозну невідповідність GMP, що надходить від органів з третіх країн або міжнародних організацій», [↑](#footnote-ref-19)
20. - Не обмежуючи дію інших ліцензій, які можуть бути передбачені відповідно до національного законодавства [↑](#footnote-ref-20)
21. - Кожна сторінка сертифікату має містити підпис, дату та контактні дані. [↑](#footnote-ref-21)
22. - Кожна сторінка сертифікату має містити підпис, дату та контактні дані.

    Сторінка 1 з <вказати загальну кількість сторінок> [↑](#footnote-ref-22)
23. - Кожна сторінка декларації має містити підпис, дату та контактні дані.

    Сторінка 1 з <вказати загальну кількість сторінок> [↑](#footnote-ref-23)
24. - Без заміни будь-яким додатковим вимогам національного законодавства [↑](#footnote-ref-24)
25. - Додатково [↑](#footnote-ref-25)
26. додатково [↑](#footnote-ref-26)