

**КОНВЕНЦІЯ ПРО СПІВРОБІТНИЦТВО ФАРМАЦЕВТИЧНИХ ІНСПЕКЦІЙ**

**СИСТЕМИ СПІВРОБІТНИЦТВА ФАРМАЦЕВТИЧНИХ ІНСПЕКЦІЙ**

PI 040-1

3 додатка

 1 січня 2019 року

**НАСТАНОВА PIC/S**

**З КЛАСИФІКАЦІЇ НЕВІДПОВІДНОСТЕЙ GMP**

© PIC/S січень 2019 року

Відтворення для комерційних цілей заборонене.

Відтворення для внутрішнього використання дозволено, за умови, що джерело підтверджено.

Редактор: Секретаріат PIC/S

e-mail: info@picscheme.org

веб-сайт: http://www.picscheme.org

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| № | **ЗМІСТ** |  |
| 1 | Історія документу | 2 |
| 2 | Вступ | 2 |
| 3 | Ціль та сфера дії | 3 |
| 4 | Визначення | 3 |
| 5 | Інструмент управління для підтримки узгодженої та цільової категорізації невідповідностей GMP відповідно до принципів управління ризиками | 4 |
| 6 | Заходи, які необхідно вжити інспекторатами у відповідь на звітність про критичні та суттєві невідповідності. | 5 |
| 7 | Поліпшення зв’язку, інформування та наукового обміну для стимулювання підвищеної узгодженості та передбачуваності регуляторних оцінок та рішень, а також швидкого обміну інформацією щодо безпеки та якості продукції по відношенню до виробників | 6 |
| 8 | Історія перегляду | 7 |
| Додаток 1 | Управління для підтримки узгодженої та цільової категорізації невідповідностей GMP відповідно до принципів управління ризиками | 8 |
| Додаток 2 | Пояснювальні вказівки щодо чинників підвищення або зменшення ризику | 14 |
| Додаток 3 | Приклади класифікації. | 17 |

**1. ІСТОРІЯ ДОКУМЕНТУ**

|  |  |
| --- | --- |
| Прийняття комітетом PI 040-1 | 25 вересня 2018 р. |
| PI 040-1 набирає чинності  | 1 січня 2019 р. |

**2. ВСТУП**

2.1 Метою цього керівництва є надання інструментів для розробки класифікації невідповідностей вимогам Належної виробничої практики (GMP) на основі оцінки ризиків, виявлених під час інспекцій, та поліпшенню узгодженості між інспекціями.

2.2 Це керівництво надасть галузі інформацію про принципи, які використовуються для класифікації невідповідностей GMP, а також надасть приклади класифікації різних типів невідповідностей. Цей підхід не є обов’язковим, оскільки при класифікації також враховуються обставини, за яких виявлено невідповідність, та історію якості виробничої дільниці. Це не знімає відповідальності компанії при оцінці впливу виявленого порушення на продукцію, яка вже представлена на ринку, та/або на їх системі якості.

2.3 Узгоджена класифікація невідповідностей GMP має сприяти:

а) поліпшенню міжвідомчої узгодженості у звітах та полегшенню комунікації між інспекторатами;

б) гармонізації реакцій інспекторатів та управління невідповідностями, що класифікуються як «критичні», «суттєві» та «інші»;

в) забезпеченню прозорості у визначенні невідповідностей;

г) спрощенню глобального аналізу тенденцій у невідповідностях на основі узгодженої звітності щодо невідповідностей вимогам GMP від різних інспекторатів.

**3. ЦІЛЬ ТА CФЕРА ДІЇ**

3.1 Метою та сферою дії є гармонізація класифікації невідповідностей GMP для полегшення гармонізованої звітності про невідповідності GMP, виявлених під час інспекцій, між інспекторатами.

3.2 Гармонізація допоможе забезпечити узгодженість поглядів між інспекторатами про те, що є «критичною» невідповідністю і що є «суттєвою» невідповідністю. Принципи управління ризиками застосовуватимуться до категоризації цих невідповідностей залежно від типу виробленого продукту або процесу. Для кожної невідповідності необхідно мати посилання на відповідний кодекс належної виробничої практики або місцеве законодавство, щоб гарантувати, що зареєстрована невідповідність має регуляторну основу і застосовується правильно.

3.3 Це керівництво також має на меті:

a) надати інспекторатам заходи, що мають бути вжиті у відповідь на повідомлення про критичні та суттєві невідповідності;

b) покращити комунікацію, обмін інформацією та науковий обмін з метою сприяння посиленню узгодженості та передбачуваності регуляторних оцінок та рішень, а також швидкому обміну інформацією про безпеку та якість щодо виробників.

**4. ВИЗНАЧЕННЯ**

4.1 Критична невідповідність (критичне порушення) - див. приклади критичних невідповідностей у Додатку 3.

Невідповідність (порушення), яка спричиняє або веде до високої ймовірності виробництва продукту, який шкідливий для пацієнта людини або тварини, або такого, що може призвести до появи шкідливих залишків у харчовій продукції тваринного походження.

«Критична» невідповідність також виникає, коли в рамках спостереження виявляється, що виробник займався шахрайством, викривленням або фальсифікацією продукції або даних.

«Критична» невідповідність може складатися з кількох пов’язаних порушень, жодне з яких само по собі не може бути «критичним», проте разом вони можуть бути «критичною» невідповідністю, або системною невідповідністю, коли був виявлений ризик спричинення шкоди і він повинен бути пояснений і повідомлений як такий.

4.2 Суттєва невідповідність (див. приклади суттєвих невідповідностей у Додатку 3)

Невідповідність, що не є «критичною», але відповідає таким ознакам:

* вироблявся або може вироблятися продукт, що не відповідає реєстраційному посвідченню, або дозволу на проведення клінічних випробувань, специфікації продукту, вимогам фармакопеї або досьє;
* не забезпечено ефективне виконання необхідних заходів контролю GMP;
* вказує на суттєві відхилення від умов дозволу на виробництво;
* вказує на незадовільне виконання процедур щодо випуску серій (у рамках PIC/S) або невиконання уповноваженою особою своїх обов’язків;
* складається з декількох «інших»(несуттєвих) пов’язаних невідповідностей, жодна з яких само по собі не може бути «суттєвою», але разом можуть бути «суттєвою» невідповідністю або системною невідповідністю, що повинна бути пояснена і наведена в звіті як така.

4.3 Інша невідповідність

Невідповідність, що не класифікується як «критична» або «суттєва», але вказує на відступ від Належної виробничої практики (GMP).

Невідповідність може бути оцінена як «Інше», оскільки не існує достатньої інформації для класифікації її в якості «критичної» або «суттєвої».

4.4 Коментар

Разові незначні розбіжності, як правило, формально не вважаються невідповідностями, але вони доводяться до відома виробника у вигляді коментарів.

**5. ІНСТРУМЕНТ УПРАВЛІННЯ ДЛЯ ПІДТРИМКИ УЗГОДЖЕНОЇ ТА ЦІЛЬОВОЇ КАТЕГОРІЗАЦІЇ НЕВІДПОВІДНОСТЕЙ GMP ВІДПОВІДНО ДО ПРИНЦИПІВ УПРАВЛІННЯ РИЗИКАМИ**

5.1 При класифікації невідповідності як «критичної», інспектори повинні визначити, чи існують чіткі докази, враховуючи ризик шкоди, як зазначено у визначенні. Приклад наведений у блок-схемі, наведеній у Додатку 1, рисунок 1.

5.2 Коли «критична» невідповідність не є чітко очевидною, невідповідність може бути оцінена як «критична», «суттєва» або «інша». Необхідно визначити класифікацію, за якою можна дотримуватися таких вказівок:

5.2.1 Провести детальну оцінку невідповідності для визначення початкової класифікації згідно з Додатком 1, рисунки 2-5; потім

5.2.2 Провести оцінку чинників, які або збільшують, або зменшують ризик, незалежно від початкової класифікації, як описано в Додатку 2; потім

5.2.3 Прийняти рішення щодо того, чи може початкова класифікація ризику бути такою, як описано в Додатку 1, рисунок 1:

- підвищення за рахунок ефектів, які збільшують ризик, тобто впливу, що збільшує ризик,

- зберігається, або

- зниження внаслідок ефектів, які зменшують ризик, тобто впливають на зниження ризику.

оже бути використаний для надання допомоги у визначенні класифікації, якщо це необхідно.

5.4 Формат написання та групування порушень також може бути чинником, що впливає на класифікацію невідповідності.

**6. ЗАХОДИ, ЯКІ НЕОБХІДНО ВЖИТИ ІНСПЕКТОРАТАМИ У ВІДПОВІДЬ НА ЗВІТНІСТЬ ПРО КРИТИЧНІ ТА СУТТЄВІ НЕВІДПОВІДНОСТІ**

6.1. Дотримання та застосування заходів залежать від низки чинників, включаючи важливість таких порушень, наприклад, «критична» невідповідність, і велика кількість «суттєвих» невідповідностей, історію виробничої дільниці, потенційні ризики для продукції та оцінку запропонованих виробником коригувальних дій. Там, де це доречно, це може включати оцінку проміжних заходів щодо мінімізації ризику на тлі довгострокового усунення.

6.2 Клінічний вплив невідповідностей на визначені групи ризику (наприклад, діти або пацієнти з ослабленим імунітетом) внаслідок спостережуваних невідповідностей якості чи реєстраційних порушень слід розглядати окремо і використовувати для інформування про рішення щодо дефектів якості та ринкових дій, таких як відкликання продукції. При оцінці клінічного впливу спостережуваних порушень слід враховувати експертні рекомендації, такі як медичний та токсикологічний вплив.

6.3 Якщо висновки пов’язані з безпекою пацієнтів, необхідно вжити негайних заходів.

6.4 Додаткові чинники, які слід враховувати, включають:

а) ризик для здоров’я та безпеки;

б) історія відповідності виробника;

в) чи діяв виробник байдужо або навмисно;

г) ступінь пропонованої співпраці;

ґ) ймовірність того, що така ж проблема повториться;

д) ймовірність ефективного виконання примусових дій.

6.5 Зазвичай перші кроки можуть включати лист-попередження/ попереджувальний лист або повторну перевірку або інспекцію з метою повторної оцінки, за результатами яких невиконання дій для мінімізації ризику з повторними порушеннями може призвести до невідповідності або схожої класифікації.

6.6 Залежно від тяжкості порушення, інспекторат визначить, чи потрібні відповідні інспекційні чи регуляторні дії.

6.7 Заходи, які можуть бути вжиті, включають:

а) інформаційні повідомлення, пов’язані з відповідністю, які сповіщають виробника про занепокоєння інспекторату і можливі регуляторні заходи в майбутньому, за відсутності ефективності заходів з усунення невідповідностей;

б) регуляторні дії, пов’язані з ліцензією на виробництво або сертифікатом відповідності вимогам GMP (відмова, призупинення або зміна ліцензії на виробничу діяльність підприємства);

в) ринкові дії, такі як відкликання (добровільне або примусове регуляторним органом);

г) заборону постачання/ імпорту;

ґ) судове переслідування;

д) інформаційні повідомлення для громадськості за допомогою попередження громадськості/ консультацій громадськості або оновлення інформації;

е) призупинення або скасування реєстраційного посвідчення/ ліцензії на продукт;

є) зміни в інструкції або упаковці виробів медичного призначення.

7. **ПОЛІПШЕННЯ ЗВ’ЯЗКУ, ІНФОРМУВАННЯ ТА НАУКОВОГО ОБМІНУ ДЛЯ СТИМУЛЮВАННЯ ПІДВИЩЕНОЇ УЗГОДЖЕНОСТІ ТА ПЕРЕДБАЧУВАНОСТІ РЕГУЛЯТОРНИХ ОЦІНОК ТА РІШЕНЬ, А ТАКОЖ ШВИДКОГО ОБМІНУ ІНФОРМАЦІЄЮ ЩОДО БЕЗПЕКИ ТА ЯКОСТІ ПРОДУКЦІЇ ПО ВІДНОШЕННЮ ДО ВИРОБНИКІВ**

7.1 У глобальному ланцюжку поставок фармацевтичної продукції невідповідність виробника вимогам GMP може впливати на багато різних ринків. Хоча головне завдання інспекційного органу полягає у забезпеченні якості лікарських засобів для населення, слід також враховувати вплив можливих регуляторних заходів на постачання на інші ринки.

7.2 Обмін даними про невідповідність, отриманими під час інспекції, між довіреними партнерами, особливо коли можуть мати місце регуляторні дії, може допомогти органам влади на інших територіях підготувати ринкові дії з мінімізації ризику.

7.3 Підтримання тісної комунікації між задіяними інспекторатами полегшує координування дій щодо ланцюжка поставок задля уникнення нестачі основних лікарських засобів. Це також гарантує, що зовнішні повідомлення для медичних працівників і пацієнтів є послідовними і опубліковані в той період, який сумісний з діями на інших територіях.

**8. ІСТОРІЯ ПЕРЕГЛЯДУ**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Дата** | **Номер редакції** | **Причина перегляду** |
|  |  |  |

**ДОДАТОК 1: УПРАВЛІННЯ ДЛЯ ПІДТРИМКИ УЗГОДЖЕНОЇ ТА ЦІЛЬОВОЇ КАТЕГОРІЗАЦІЇ НЕВІДПОВІДНОСТЕЙ GMP ВІДПОВІДНО ДО ПРИНЦИПІВ УПРАВЛІННЯ РИЗИКАМИ**

**Додаток 1 Рисунок 1 – Процес класифікації – Огляд**

Чи існує практика або процес, що спричиняє ймовірність виробництва продукту, який шкідливий для пацієнта, або такого, що може призвести до появи шкідливих залишків у харчовій продукції тваринного походження?

**Так**

так

так

***Критична невідповідність***

**Ні**

**Так**

Ні

Чи існували докази або спостерігалося шахрайство, навмисне спотворення чи навмисна фальсифікація продуктів або даних?

**Ні**

***Провести комплексну оцінку класифікації невідповідності для початкового визначення в якості критичного, суттєвого або іншого.***

***Див. Додаток 1, рис. 2***

***Проведення комплексної оцінки класифікації невідповідності для початкового визначення в якості критичного, суттєвого або іншого.***

***Див. Додаток 2***

Ефект, що знижує ризик

Відсутній чинник, що збільшує або знижує ризик

Ефект, що підвищує ризик

підвищення вихідної класифікації невідповідності

Збереження вихідної класифікації невідповідності

Зниження вихідної класифікації невідповідності

КЛАСИФІКАЦІЯ НЕВІДПОВІДНОСТЕЙ (ПОРУШЕНЬ)

Інша

невідповідність

(порушення)

Суттєва

невідповідність (порушення)

Критична

невідповідність (порушення)

**Додаток 1 Рисунок 2 – Процес класифікації – Крок 1 Комплексна оцінка**

Суттєва невідповідність

Критична невідповідність

Підвищення вихідної класифікації

Зниження вихідної класифікації

Збереження вихідної класифікації

**Пояснювальні вказівки**

Значущі ризики для забруднення або перехресного забруднення є тими, які можуть призвести до рівнів забруднення, що перевищують допустимі рівні щоденної експозиції або в інших важливих ситуаціях, коли може виникнути забруднення лікарського засобу. Ілюстративні приклади можуть включати відсутність систем фільтрації повітря для усунення забруднюючих речовин у повітрі, які, ймовірно, можуть утворюватися, несправності систем вентиляції з ознаками поширеного перехресного забруднення, неналежне розділення між зонами виробництва або контролю від інших виробничих зон для продуктів з високим ступенем ризику, значне накопичення залишків, що вказують на неналежне очищення або значущі інвазії.

**Крок 1**

Провести комплексну оцінку класифікації невідповідності для визначення її в якості критичної, суттєвої чи іншої

Чи існував значущий ризик забруднення або перехресного забруднення?

**Так**

**Ні**

Продовження рис. 2

**Пояснювальні вказівки**

Значущі ризики, пов’язані з обладнанням, є такими, які окремо представлятимуть значущий ризик. Ілюстративні приклади можуть включати порушення роботи автоклава або втрату цілісності сосуду з сорочкою, що пропускає охолоджувач. Неналежна кваліфікація (або відсутність кваліфікації) не вважається критичною, якщо не пов’язана з іншими чинниками, що підвищують ризик, наприклад, докази несправності або відсутність належного моніторингу для демонстрації функціональності.

Чи існував значущий ризик пов’язаний з обладнанням?

**Так**

**Ні**

**вихідна класифікація = критична невідповідність**

Чи існував значущий ризик пов’язаний з обладнанням?

**Пояснювальні вказівки**

Ілюстративними прикладами значущих ризиків, пов’язаних з персоналом, можуть включати осіб, які відповідають за контроль якості або виробництво, які не мають необхідної освіти, пов’язаної з їхньою роботою, і не мають достатнього практичного досвіду у своїй сфері відповідальності.

**Так**

**Ні**

**Перейдіть до кроку 2**

**Додаток 1 Рисунок 3 – Процес класифікації – Крок 2 Комплексна оцінка**

**Крок 2**

Продовжуйте дії, описані в кроці 1, виконуючи комплексну оцінку класифікації невідповідності для визначення її критичною

**Пояснювальні вказівки**

Ілюстративними прикладами значущих ризиків, пов’язаних із системою якості, може бути відсутність відділу контролю якості або забезпечення якості, який є самостійним та незалежним підрозділом, яка не має реальної влади для прийняття рішень, про що свідчать рішення, відхилені виробничим відділом або керівництвом

Чи існував значущий ризик пов’язаний з контролем якості?

**Так**

**Ні**

**Пояснювальні вказівки**

Міркування при класифікації критичної невідповідності повинні враховувати:

i) продукт, який не відповідає специфікаціям при випуску або протягом терміну придатності; ii) повідомлення про «бажаний» результат, а не про фактичний результат, що не відповідає специфікації під час звітування про випробування КЯ, критичні параметри продукту або процесу.

Важливо побудувати загальну картину адекватності ключових елементів (процес управління даними, розробка систем для полегшення обліку узгоджених даних, використання та перевірка аудиторських слідів та доступу користувачів ІТ тощо) для проведення надійної оцінки того, чи є збій в роботі компанії в цілому або це порушення з обмеженою сферою дії/ впливу.

Індивідуальні обставини (фактори загострення/ пом’якшення) також можуть впливати на остаточну класифікацію або регуляторні дії.

Примітка: Цей посібник засновується на проекті «Належна практика PIC/S щодо управління даними та цілісності в регульованих середовищах GMP/ GDP.

Чи існував значущий ризик пов’язаний з цілісністю даних?

**Так**

**Ні**

**вихідна класифікація = критична невідповідність**

Чи існував значущий ризик пов’язаний з стерильними процесами виробництва ?

**Пояснювальні вказівки**

Ілюстративні приклади значущих ризиків, пов’язаних зі стерильними процесами виробництва, можуть включати відсутність або значущу неналежну валідацію критичних процесів стерилізації, відсутність валідації систем води для ін’єкції з ознаками таких проблем, як кількість мікроорганізмів/ ендотоксинів, що не відповідають специфікаціям, не проводиться наповнення живильних середовищ, не проводиться контроль навколишнього середовища або моніторинг життєздатних мікроорганізмів під час наповнення асептично наповнюваних продуктів, продовження операцій асептичного наповнення після отримання незадовільних результатів наповнення живильними середовищами, серії, які не пройшли первинне випробування на стерильність без належного розслідування, неналежні умови навколишнього середовища для асептичних операцій або відсутність тестів на герметичність ампул.

**Так**

**Ні**

**Перейдіть до кроку 3**

**Додаток 1 Рисунок 4 – Процес класифікації – Крок 3 Комплексна оцінка**

**Крок 3**

Продовжуйте дії, описані в кроці 2, виконуючи комплексну оцінку класифікації невідповідності для визначення її суттєвою

**Пояснювальні вказівки**

Будь-яке некритичне порушення, пов’язане з невідповідністю реєстраційному посвідченню, дозволу на проведення клінічного випробування, специфікації продукту, вимогам фармакопеї або досьє, може вважатися суттєвим порушенням.

Чи було зареєстрована невідповідність, внаслідок якої було вироблено чи могло бути вироблено продукцію, що не відповідає реєстраційному посвідченню, дозволу на проведення клінічних випробувань, специфікації продукту, фармакопеї або досьє?

**Так**

**Ні**

**Пояснювальні вказівки**

Будь-які некритичні порушення можна вважати суттєвим порушенням, оскільки не вдалося забезпечити ефективне впровадження контрольних заходів, що вимагаються GMP. Ці порушення включають такі, що:

(i) впливають на показники якості \*,

(ii) впливають на операції та критичні параметри \*, або

(iii) на обладнання або прилади, пов’язані з процесом\*.

Ілюстративні приклади можуть включати неспроможність провести валідацію; неспроможність відповідати валідованим параметрам, неспроможність контролювати за допомогою підходу, заснованого на оцінці ризиків, або неспроможність відповідати встановленій стратегії контролю – все, що не потрапляє у сферу «шкода пацієнту»

Обробка відхилень та управління ризиками якості, Всесвітня організація охорони здоров’я.

**вихідна класифікація = критична невідповідність**

Чи існували обставини, які не забезпечували ефективне впровадження контрольних заходів, що вимагаються GMP?

**Так**

**Ні**

**Пояснювальні вказівки**

Будь-яку некритичну невідповідність можна вважати суттєвою, якщо є відхилення від умов, визначених для ліцензії на виробництво або сертифікату відповідності вимогам GMP.

Чи спостерігалося суттєве відхилення від умов ліцензії на виробництво або сертифікату відповідності

**Ні**

**Так**

**Перейдіть до кроку 4**

**Пояснювальні вказівки**

Будь-яку некритичну невідповідність можна вважати суттєвою, якщо не вдалося виконати задовільні процедури для випуску серій. Ілюстративні приклади включають процедури випуску, які є недостатніми в тій мірі, де порушення може призвести до:

(i) випуску продукту, який не відповідає реєстраційному посвідченню;

(ii) неспроможності забезпечити ефективне впровадження контрольних заходів, що вимагаються GMP;

(iii) відхилення від умов ліцензії на виробництво або сертифікату відповідності вимогам GMP.

**Крок 4**

Продовжуйте дії, описані в кроці 3, виконуючи комплексну оцінку класифікації невідповідності для визначення її суттєвою або іншою

**Додаток 1 Рисунок 5 – Процес класифікації – Крок 4 Комплексна оцінка**

Чи були випадки, коли не вдалося виконати задовільні процедури для випуску серій?

**Пояснювальні вказівки**

Будь-яке некритичне порушення, пов’язане з неспроможністю представника відділу ЗЯ/ КЯ виконувати свої обов’язки, може бути класифіковане як суттєве порушення. Ілюстративні приклади включають ситуації, коли невиконання обов’язків може включати процедури випуску, які є недостатніми в тій мірі, де недолік може призвести до:

(i) випуску продукту, який не відповідає реєстраційному посвідченню;

(ii) неспроможності забезпечити ефективне впровадження контрольних заходів, що вимагаються GMP;

(iii) відхилення від умов ліцензії на виробництво або сертифікату відповідності вимогам GMP.

Примітка: Не кожна неспроможність особи, відповідальної за ЗЯ/ КЯ виконувати свої обов'язки, призведе до класифікації події як суттєвої невідповідності.

**Так**

**Ні**

Чи були випадки, коли представник відділу ЗЯ/ КЯ не міг виконувати свої обов’язки?

**вихідна класифікація = критична невідповідність**

**Так**

**Ні**

**Ні**

**Пояснювальні вказівки**

Ілюстративні приклади ризиків, пов’язаних з цілісністю даних, включають:

i) Вплив на продукт без ризику для здоров’я пацієнта:

Неповідомлення даних, наприклад оригінальні результати «в межах специфікації», але змінені, щоб показати більш сприятливу тенденцію.

Повідомлення про «бажаний» результат, а не про фактичний результат, що виходить за межі специфікації, при передачі даних, які не стосуються випробувань КЯ, критичних параметрів продукту або технологічних параметрів.

- Збої в роботі, що виникають через погано розроблені системи збору даних (наприклад, використання листків паперу для запису інформації для подальшої транскрипції)

ii) відсутність впливу на продукт; докази масштабного збою в роботі:

- Погані практики та погано розроблені системи, які можуть призвести до можливих проблем цілісності даних або втрати простежуваності в ряді функціональних областей (забезпечення якості, виробництво, контроль якості тощо). Кожна з них сама по собі не має прямого впливу на якість продукції.

Важливо побудувати загальну картину адекватності ключових елементів (процес управління даними, розробка систем для полегшення обліку узгоджених даних, використання та перевірка аудиторських слідів та доступу користувачів ІТ тощо) для проведення надійної оцінки того, чи є збій в роботі компанії в цілому або це порушення з обмеженою сферою дії/ впливу.

Індивідуальні обставини (фактори загострення/ пом’якшення) також можуть впливати на остаточну класифікацію або регуляторні дії.

Примітка: Цей посібник засновується на проекті «Належна практика PIC/S щодо управління даними та цілісності в регульованих середовищах GMP/ GDP.

Чи існував ризик, пов'язаний з цілісністю даних?

**Так**

**Вихідна класифікація = Інша невідповідність\***

**\* -** Примітка: Для забезпечення цілісності даних може бути розглянута класифікація «Інша невідповідність», якщо немає впливу на продукт або обмежені докази збою в роботі, такі як:

i) погана практика або погано розроблена система, що призводить до можливих проблем цілісності даних або втрати простежуваності в окремій області, або

ii) обмежений збій в роботі в іншій прийнятній системі

**ДОДАТОК 2: ПОЯСНЮВАЛЬНІ ВКАЗІВКИ ЩОДО ЧИННИКІВ ПІДВИЩЕННЯ АБО ЗМЕНШЕННЯ РИЗИКУ**

**1. Чинники, що збільшують ризик – підвищення початкової класифікації**

«Суттєві» та «Інші» невідповідності можуть бути підвищені на один рівень до «Критичної» або «Суттєвої» невідповідності, відповідно, коли можуть існувати умови, що відповідають сутності визначення підвищеної класифікації ризиків. Вважається, що це досягається, коли існують певні чинники, що підвищують ризик.

Фактори збільшення ризику включають:

* Повторні або повторювані невідповідності (Додаток 2, крок 3)
* Група або комбінація невідповідностей (Додаток 2, крок 4)
* Ризик, пов’язаний з продуктом (Додаток 2, крок 5)
* Нездатність керівництва виробника визначити та вжити обґрунтованих заходів для зменшення ризику для пацієнта до прийнятного рівня для продукту, що постачається, і для майбутнього виробництва внаслідок невідповідної практики або процесу.

**2. Чинники, що зменшують ризик – зниження початкової класифікації**

«Суттєві» та «Інші» невідповідності можуть бути знижені на один рівень до «Суттєвої» або ««Суттєві» та «Інші» невідповідності, відповідно, коли можуть існувати умови, що відповідають сутності визначення зниженої класифікації ризиків. Вважається, що це досягається, коли існують певні чинники, що знижують ризик.

При розгляді чинників, що знижують ризик, важливо забезпечити, щоб ці чинники були послідовними та ефективними.

Чинники, що знижують ризик, включають:

* Мінімізація ризику, пов’язаного з продуктом (Додаток 2, крок 5)
* Мінімізація ризику шкоди для пацієнта
* Інші чинники зниження ризику (Додаток 2, крок 6)
* Дії, вжиті виробником, наприклад, план попереджувальних і коригувальних дій (CAPA) для зниження ризику дефіциту

Вплив продукту, який вже постачається на ринок, слід враховувати при зниженні категорії критичної невідповідності.

3. **Повторні або повторювані невідповідності – підвищення початкової класифікації**

Повторні або повторювані невідповідності – це невідповідності, які також були виявлені при попередній перевірці, коли відповідні попереджувальні або коригувальні дії не були вжиті

У певних випадках повторювані невідповідності можуть розглядатися як такі, що підвищують ризик, що дозволяє підвищити початкову класифікацію ризику, зокрема, якщо очевидно, що існують навмисні або незадовільні зусилля для усунення невідповідності. Ефект, що підвищує ризик, слід враховувати, коли:

* Існує серйозний недолік в системі якості, за допомогою якої не можна задовільно визначити потенційні першопричини невідповідності або не можна адекватно розглянути ці причини без наявності інших чинників, що зменшують ризик, або
* Існують й інші чинники для розгляду, які підпадають під визначення підвищеної класифікації ризиків, наприклад, необґрунтовано тривале впровадження коригувальних дій.

Примітка: Очікується, що підвищення ризику повторюваної невідповідності потребуватиме розуміння потенційних чинників, які, можливо, призвели до повторення.

**4. Група або комбінація невідповідностей – оновлення початкової класифікації**

Різні питання, виявлені під час перевірки, можуть бути згруповані або об’єднані в одне порушення, якщо кожне питання супроводжує або стосується зазначеного основного порушення.

Ефект, що збільшує ризик, може бути застосований для оновлення початкової класифікації ризиків на один рівень, коли підпадає під визначення підвищеної класифікації ризиків.

Приклади декількох «інших» невідповідностей, жоден з яких сам по собі не може бути «суттєвим», але які разом можуть представляти «суттєву» невідповідність, слід пояснити і повідомити про це.

**5. Ризик, пов’язаний з продуктом – підвищення або зниження початкової класифікації**

На деяких виробничих дільницях є продукти та процеси, які пов’язані зі значно більшими ризиками, ніж інші.

Визначення класифікації ризиків, пов’язаних з продуктом:

* Продукти з високим ступенем ризику, які мають високу чутливість до забруднення в процесі виробництва, включаючи термін придатності, напр. мікробного або хімічного.
* Продукти з низьким ступенем ризику, які мають меншу ймовірність забруднення в процесі виробництва, включаючи термін зберігання.

Чинники, що збільшують ризик, і чинники, що знижують ризик, можуть застосовуватися після розгляду ризиків, пов’язаних з продуктом, таким чином:

* Для деяких продуктів з високим ступенем ризику певні невідповідності, що класифікуються як «суттєві» або «інші», можуть бути відповідно підвищені до «критичної» або «суттєвої» невідповідності. Це може бути застосовано, коли обставини невідповідності, що розглядаються, відповідають інтерпретації визначення «критичної» невідповідності.
* Для деяких продуктів з низьким ступенем ризику певні невідповідності, що класифікуються як «критичні» або «суттєві», можуть бути відповідно знижені до «суттєвого» порушення або «іншого» порушення. Для продуктів з низьким ступенем ризику «критичну» невідповідність може бути знижено до «суттєвої», якщо вона
* не буде підпадати під визначення «критичної» невідповідності.

**6. Інші чинники, що зменшують ризик**

Коли інші чинники, що зменшують ризик, очевидні для мінімізації ризику, пов’язаного з порушенням, то оцінка ризику може бути знижена.

Інші чинники, що знижують ризик, зазвичай можна розглядати лише тоді, коли існує вторинна система, яка може мінімізувати ризики, пов’язані з невідповідністю. Наприклад, валідована відеосистема упаковки, яка забезпечує 100% контроль кожного упакованого продукту, може розглядатися як чинник, що знижує ризик для порушення, пов’язаного головним чином з друкованими матеріалами, що зберігаються невпорядковано, що може призвести до переплутування.

Якщо існує ряд чинників, що збільшують ризик і зменшують ризик, слід розглянути одночасно всі чинники ризику, а потім визначити загальну оцінку ризику для підвищення або зниження початкового ризику.

**ДОДАТОК 3: ПРИКЛАДИ КЛАСИФІКАЦІЇ**

Примітка: Наданий список є ілюстративним, допоміжним інструментом і не є вичерпним, або обов’язковим.

Наводяться приклади порушень, які класифікуються як «критичні», «суттєві» та «інші». У деяких прикладах класифікація також засновується на типі ризику, пов’язаного з виробником або продуктом. Наведені приклади також можуть використовуватись в якості швидкої довідки для класифікації невідповідності або можуть слугувати для перевірки класифікації, яка була проведена за допомогою інструменту управління.

Класифікація може здійснюватися в контексті проведеної фізичної інспекції, інформації, наданої в той час, та пов’язаного з нею ризику.

Для складних невідповідностей зверніться до Додатку 1 для отримання додаткової інформації про класифікацію.

**1. Приклади критичних порушень:**

Приклади невідповідностей, які оцінюються як «критичні» (за відсутності чинників, що знижують ризик), включають такі випадки, коли можна обґрунтовано очікувати відповідність визначенню в цьому Керівництві. «Критичне» порушення – це серйозна ситуація, яка може призвести до розгляду можливості проведення регуляторних дій.

* Відсутність валідації стерилізації (що стосується всіх стерильних продуктів).
* Відсутність адекватних заходів контролю, що призводять до фактичного або значного ризику перехресного забруднення вище рівня межі впливу на здоров’я для наступних продуктів.
* Докази зараження паразитами/шкідниками (стосується всіх виробників).
* Фальсифікація або хибне подання результатів аналізів чи записів (стосується всіх виробників).
* Неможливість забезпечити якість та/або ідентичність вихідної сировини (стосується всіх виробників).
* Відсутність регламенту на серію (стосується всіх виробників).
* Відсутність, фальсифікація або хибне подання протоколів виробництва та пакування (стосується всіх виробників).
* Не проведена валідація системи водопостачання для стерильних продуктів (стосується виробників стерильних продуктів).
* Не проведена валідація системи вентиляції та кондиціювання повітря для стерильних продуктів (стосується виробників стерильних продуктів).
* Непридатні приміщення з високим або ймовірним ризиком забруднення (стосується всіх виробників).
* Відсутні докази того, що процедури санкціонованого відкликання були дотримані (стосується всіх виробників).

**2. Приклади суттєвих невідповідностей:**

Приклади порушень, які класифікуються як «суттєве» (за відсутності чинників, що зменшують ризик)

* Не проведена валідація критичних процесів (застосовується до всіх лікарських засобів, але може бути перекваліфіковане в «критичне» для продуктів з низькою дозою/сильнодіючих препаратів; зокрема для процесів стерилізації для стерильних продуктів).
* Відсутність або явно неналежна фільтрація повітря для мінімізації забруднюючих речовин, що знаходяться в повітрі (застосовується до всіх виробників лікарських засобів ‒ може бути перекваліфіковане в «критичне», коли забруднюючі речовини можуть становити проблему безпеки та є «критичними» для стерильних лікарських засобів).
* Відсутні або неефективні заходи контролю, що забезпечують належну впевненість у тому, що перехресна контамінація буде контролюватися у відповідних межах допустимого впливу на здоров’я для наступних продуктів. (буде «критичним», якщо перехресна контамінація перевищує чи може перевищити допустимий рівень впливу).
* Пошкодження (отвори, тріщини, відшаровування фарби) на стінах/ стелі у виробничих приміщеннях, де продукт знаходиться в нестерильних зонах.
* Конструкція виробничих зон, що не дозволяє ефективно проводити очищення.
* Недостатній виробничий простір, що може призвести до переплутування.
* Відсутні місця відбору проб вихідної сировини для виробників лікарських засобів (якщо вжито належних запобіжних заходів, можна класифікувати як «Інше»).
* На обладнанні для виробництва рідини/ крему не використовується санітарно-технічна арматура.
* Обладнання, що зберігається, не захищено від контамінації.
* Особи, відповідальні за контроль якості/ виробництво, не відповідають кваліфікації за освітою, компетентністю та досвідом.
* Неналежна початкова та поточна підготовка персоналу та/або відсутність протоколів навчання.
* Процедури очищення не документовані та/або відсутні протоколи очищення.
* Не проведена валідація процедур очищення виробничого обладнання.
* Скорочено контроль якості вхідної сировини без даних щодо сертифікації постачальників.
* Неповне випробування сировини.
* Не проведена валідація методів випробування.
* Не проведена валідація складних виробничих процесів для некритичних продуктів.
* Незатверджені/ незареєстровані зміни до технологічного регламенту або еквівалентних документів.
* Відхилення від інструкцій не схвалені.
* Відсутня або неналежна програма внутрішніх інспекцій.
* Відсутність належного випуску для процедури постачання.
* Продукт перероблений без належного схвалення.
* Немає системи/ процедури розгляду претензій або повернення продуктів.
* Неналежне випробування пакувальних матеріалів.
* Немає програми контролю поточної стабільності та/ або недоступні дані про стабільність для всіх продуктів.
* Недостатнє освітлення у виробничих зонах або зонах контролю.
* Не ідентифіковані контейнери, з яких були відібрані проби.
* Не здійснюється моніторинг і відсутня аварійна система сигналізації щодо значень температур для критичних зон зберігання з контролем температур.
* Неналежна система управління змінами.
* Неналежна система управління відхиленнями.

Не виконуються розслідування стосовно аварійних сигналів та виходів температури за межі для відхилень від вимог щодо зберігання та транспортування.