ЗАТВЕРДЖЕНО
Наказ Міністерства охорони здоров'я України
_____№_____

ЗМІНИ
до Порядку проведення підтвердження відповідності умов виробництва лікарських засобів вимогам належної виробничої практики

1. У розділі I:

1) пункт 1 викласти в такій редакції:

«1. Цей Порядок розроблено відповідно до Закону України «Про лікарські засоби», з урахуванням вимог Директиви 2001/83/ЄС Європейського Парламенту та Ради від 06 листопада 2001 року щодо Кодексу Співтовариства стосовно лікарських засобів, призначених для застосування людиною, Директиви Комісії 2003/94/ЄС від 08 листопада 2003 року, яка встановлює принципи і правила належної виробничої практики щодо лікарських засобів, призначених для застосування людиною, та досліджуваних лікарських засобів, призначених для застосування людиною, Збірника процедур Співтовариства з питань інспекцій та обміну інформацією (EMA/572454/2014, 17 редакція) та рекомендацій документів міжнародної Системи співробітництва фармацевтичних інспекцій (PIC/S) PI 002-3 Вимоги до системи якості фармацевтичних інспекторатів, PI 040-1 Настанова PIC/S з класифікації невідповідностей GMP»:

2) у пункті 2:

абзац дванадцятий викласти в такій редакції:

«критичне порушення – порушення, що спричиняє або веде до високої ймовірності виробництва лікарського засобу, який шкідливий для людини або тварини, або такого, що може призвести до появи шкідливих залишків у

харчовій продукції тваринного походження»;

абзац дев'ятнадцятий після слів «виданий уповноваженим органом країни – члена PIC/S» доповнити словами «(відомості з офіційного електронного реєстру – для FDA США)»;

абзац двадцятий виключити;

У зв'язку з цим абзаци двадцять перший – двадцять дев'ятий вважати відповідно двадцятим – двадцять восьмим;

абзац двадцять сьомий викласти в такій редакції:

«спеціалізована експертиза - експертиза поданих документів на відповідність вимогам законодавства, у тому числі вимогам цього Порядку, вимогам GMP, аналіз їх повноти і достовірності наданої інформації»;

абзац восьмий викласти в такій редакції:

«суттєве порушення - порушення, яке не є критичним, але призвело або може призвести до виробництва лікарського засобу, який не відповідає вимогам реєстраційного досьє на цей лікарський засіб, або при виробництві лікарського засобу не додержуються вимоги належної виробничої практики, гармонізованої із законодавством ЄС, або полягає в невідповідній процедурі випуску серій чи неналежному виконанні уповноваженою особою суб`єкта господарювання своїх обов'язків, або є комбінацією декількох несуттєвих порушень, кожне з яких власне не може класифікуватися як суттєве порушення, але разом вони мають бути класифіковані та відображені в акті як суттєве порушення;».

2. У розділі II:

1) у абзаці третьому пункту 1 слова «(включаючи первинну експертизу та спеціалізовану експертизу)» замінити словами «(спеціалізована експертиза)»;

2) у пункті 2:

у підпункті 1 слова «(за наявності)» замінити словами «або зміни Заявника»;

у підпунктах 2-4 після слів «бази даних EudraGMP» доповнити словами «або електронного реєстру FDA США»;

у підпункті 5 після слова «для» доповнити словами «резидентів або»;

підпункт 6 викласти в такій редакції:

«6) засвідчена Заявником (представником Заявника) копія звіту, складеного за результатами останньої перевірки, проведеної уповноваженим органом країни-члена PIC/S (для нерезидентів, за винятком виробників, виробничі потужності яких знаходяться на території країн-членів PIC/S). При цьому перевірка повинна бути проведена не раніше ніж за 3 роки до подання Заяви;»;

підпункти 10-12 викласти в такій редакції:

«10) Загальний перелік номенклатури продукції за формою згідно з додатком 7 до цього Порядку (за формою 1 - у разі подання Заяви на видачу Висновку; за формою 2 - у разі подання Заяви на видачу Сертифіката), в якому наводиться перелік лікарських засобів, які зареєстровані в Україні та/або знаходяться в процесі реєстрації/перереєстрації/внесення змін і виробництво яких вже здійснюється або планується здійснювати на виробничій дільниці, що вказана в Заяві на видачу Висновку (Заяві на видачу Сертифіката). Такий перелік подається в письмовій формі та на електронному носії інформації (файл Excel). У разі коли Заявником є власник ліцензії на виробництво для виробничої дільниці, зазначеної у Заяві на видачу Висновку (Заяві на видачу Сертифіката), перелік може містити лікарські засоби одного або декількох власників реєстраційних посвідчень;

11) засвідчені Заявником (представником Заявника) копія сертифіката лікарського засобу для міжнародної торгівлі (certificate of a pharmaceutical product), виданого компетентним органом країни виробника лікарського засобу або власника реєстраційного посвідчення (заявника) або іншим регуляторним органом країни з суворою регуляторною системою, на ринку якої розміщено лікарський засіб, із зазначенням назви документа та найменування компетентного органу, що його видав, дати видачі (для незареєстрованих лікарських засобів, які знаходяться в процесі реєстрації/перереєстрації/внесенні змін в Україні), назви та адрес виробничих дільниць;

12) гарантійний лист згідно з додатком 8;»;

доповнити підпунктом 13 такого змісту:

«13) засвідчені Заявником (представником Заявника) копії реєстраційних посвідчень (marketing authorization), виданих компетентним органом країни, уповноважений орган якої є членом PIC/S та видав офіційний документ щодо відповідності умов виробництва лікарських засобів вимогам GMP (для лікарських засобів, виробництво хоча б однієї стадії яких здійснюється в країні - не члені PIC/S, включаючи контрактні виробничі дільниці).»;

речення «Після отримання таких документів Держлікслужба своїм листом невідкладно інформує Заявника (представника Заявника) про їх надходження та розгляд Заяви на видачу Сертифіката або Заяви на видачу Висновку та документів, які додаються.» виключити;

3) пункти 3-5 викласти в такій редакції:

«3. Для виробників-резидентів підтвердження відповідності умов виробництва лікарських засобів вимогам GMP може здійснюватися Держлікслужбою за результатами планової перевірки додержання відповідних ліцензійних умов. За відсутності критичних порушень та/або численних (не менше 6 у сукупності, по конкретних лікарських засобах або процесам) суттєвих порушень відповідності вимогам GMP виробничих дільниць або окремих лікарських засобів в акті планової перевірки додержання ліцензійних умов Держлікслужба відповідно до розділу V цього Порядку видає ліцензіату Сертифікат протягом 30 робочих днів з дня отримання від нього листа щодо видачі Сертифіката із загальним переліком номенклатури продукції у паперовому вигляді та на електронному носії. Лист подається ліцензіатом до Держлікслужби протягом 15 робочих днів після проведення планової перевірки додержання ліцензійних умов.

У разі наявності критичних порушень та/або численних (не менше 6 у сукупності, по конкретних лікарських засобах або процесам) суттєвих порушень відповідності вимогам GMP виробничих дільниць або окремих лікарських засобів, виявлених під час останньої планової перевірки додержання ліцензійних умов, Держлікслужба приймає рішення про відмову у видачі Сертифіката згідно з розділом V цього Порядку. За наявності документальних підтверджень про усунення критичних порушень та/або численних (не менше 6 у сукупності, по конкретних лікарських засобах або процесам) суттєвих порушень відповідності вимогам GMP виробничих дільниць або окремих лікарських засобів, виявлених під час останньої планової перевірки додержання ліцензійних умов, проводиться інспектування за місцем провадження виробництва (виробничої дільниці) на підставі поданої ліцензіатом Заяви на видачу Сертифіката.

4. Заява та документи, що додаються до неї, приймаються за описом документів згідно з додатком 9 до цього Порядку, копія якого видається Заявнику (представнику Заявника) з відміткою про дату прийняття документів Держлікслужбою та підписом відповідальної особи.

5. Відповідна заява та комплект документів для підтвердження відповідності умов виробництва лікарських засобів вимогам GMP, листи Заявників та/або представників Заявників можуть подаватися в електронному вигляді за наявності запровадженого електронного порталу Держлікслужби для подання таких документів.»;

4) пункт 8 викласти в такій редакції:

«8. При проведенні підтвердження відповідності умов виробництва лікарських засобів вимогам GMP мають бути зазначені усі проміжні виробничі дільниці (включно з контрактними дільницями), що задіяні у процесі виробництва готового лікарського засобу.

Всі стадії виробництва лікарських засобів (нерозфасована продукція, первинне та вторинне пакування, сертифікація серії) повинні відповідати вимогам GMP та мати відповідні Сертифікати, видані згідно з цим Порядком, крім випадків коли в комплекті документів надані:

засвідчені підписом та печаткою (за наявності) Заявника або представника Заявника копії документів та їх переклади українською мовою, зазначені у підпунктах 2 та 4 пункту 2 цього розділу, - для проміжних виробничих дільниць, у тому числі контрактних, що задіяні у виробництві лікарського засобу та розташовані на території країни – члена PIC/S;

засвідчені підписом та печаткою (за наявності) Заявника або представника Заявника копії документів та їх переклади українською мовою, зазначені у підпунктах 2, 4, 6, 13 пункту 2 цього розділу, - для проміжних виробничих дільниць, включно із контрактними виробничими дільницями, що задіяні у виробництві лікарського засобу та розташовані поза територією країни - члена PIC/S.

При цьому видача Держлікслужбою окремих Висновків для проміжних виробничих дільниць (включаючи контрактні виробничі дільниці), що мають офіційні документи щодо відповідності умов виробництва лікарських засобів вимогам GMP, видані уповноваженим органом країни-члена PIC/S, не здійснюється.».

3. У розділі III:

1) пункт 1 виключити.

У зв'язку з цим пункти 2-14 вважати відповідно пунктами 1-13;

2) у пункті 1:

абзац другий викласти в такій редакції:

«Спеціалізована експертиза за умови надання офіційного документа щодо відповідності умов виробництва лікарських засобів вимогам GMP, виданого уповноваженим органом країни-члена PIC/S, проводиться не більше ніж 15 робочих днів з дати реєстрації заяви на видачу Сертифікату або Висновку, крім випадків:»;

у підпунктах 1, 2 цифру «3» замінити цифрою «5»;

у підпункті 1 після слів «для лікарських засобів, призначених для» доповнити словами «профілактики, діагностики та»;

абзац п'ятий викласти в такій редакції:

«В усіх інших випадках спеціалізована експертиза проводиться не більше ніж 20 робочих днів.»;

3) абзац перший пункту 2 викласти в такій редакції:

«2. Під час проведення спеціалізованої експертизи береться до уваги інформація щодо результатів проведення інспектувань з боку Держлікслужби даної виробничої дільниці за попередні роки, крім випадків, якщо ця інформація вже була предметом перевірки з боку Держлікслужби, наявність документальних підтверджень усунення критичних, суттєвих та несуттєвих порушень, встановлених Держлікслужбою під час цих інспектувань та/або планової та/або позапланової перевірок додержання ліцензійних умов (для резидентів), інформація щодо вилучення з обігу в установленому порядку серій лікарського засобу, які вироблялись на даній дільниці, що пов'язані з якістю лікарського засобу.»;

4) у пункті 3 слова «виявленої під час проведення первинної експертизи,» та слова «первинної або» виключити;

5) у пункті 4:

слова «за рішенням, яке оформляється наказом Держлікслужби,» виключити;

після слова «Держлікслужба» доповнити словом «письмово»;

6) у пункті 6 слова «критичних та суттєвих» замінити словами «критичних, суттєвих та несуттєвих»;

7) доповнити пунктом 14 такого змісту:

«14. У разі наявності запровадженого електронного порталу Держлікслужби інформування з боку Держлікслужби Заявника (представника Заявника) або виробника, надання відповідних відповідей на зауваження з боку Заявника (представника Заявника) або виробника, надання плану та програми інспектування, звіту за результатами інспектування, видача або відмова у видачі Сертифікату або Висновку тощо здійснюється в електронному вигляді.».

4. У розділі IV:

1) Пункти 2 та 3 викласти в такій редакції:

«2. За результатами проведеної спеціалізованої експертизи не пізніше ніж через 5 робочих днів після її проведення Заявнику (представнику Заявника) надсилається повідомлення щодо необхідності проведення інспектування та надання до Держлікслужби інформації про пропоновані з боку Заявника (представника Заявника) строки проведення інспектування.

Для лікарських засобів, що пройшли процедуру прекваліфікації ВООЗ та включені до переліку ВООЗ прекваліфікованих лікарських засобів, інспектування здійснюється позачергово.

У разі ненадання Заявником (представником Заявника) відповіді щодо пропозицій до проведення інспектування протягом трьох місяців з дати відправлення такого повідомлення Заявнику (представнику Заявника) Заява на видачу Сертифіката (Заява на видачу Висновку) залишається без розгляду

(із зазначенням причин), про що письмово повідомляється Заявник (представник Заявника).

У разі надання Заявником (представником Заявника) без зазначення об'єктивних причин пропозицій щодо проведення інспектування у строки, що перевищують шість місяців з дати відправлення повідомлення Заявнику (представнику Заявника), Заява на видачу Сертифіката (Заява на видачу Висновку) залишається без розгляду, про що письмово повідомляється Заявник (представник Заявника).

При врахуванні Держлікслужбою об'єктивних причин інспектування може бути проведено у строк не більше одного календарного року від дати подання до Держлікслужби Заяви на видачу Сертифіката (Заяви на видачу Висновку). У разі не проведення такого інспектування Заява на видачу Сертифіката (Заява на видачу Висновку) залишається без розгляду, про що письмово повідомляється Заявник (представник Заявника).

3. За необхідності перед проведенням інспектування інспектори мають право ознайомитися із реєстраційними матеріалами на зареєстровані лікарські засоби та/або на лікарські засоби, що подаються на державну реєстрацію (перереєстрацію) або при внесенні відповідних змін до реєстраційних матеріалів на зареєстровані в Україні лікарські засоби, про що повідомляється Заявника (представника Заявника) після погодження плану та програми інспектування. Матеріали повинні бути надані в найкоротший термін до проведення інспектування. У разі відмови у наданні таких матеріалів або неможливості їх надання до проведення інспектування, план та програма інспектування можуть бути скасовані, про що письмово повідомляється Заявник (представник Заявника);

2) пункт 4 доповнити новими абзацами шостим-восьмим такого змісту:

у разі відсутності копій реєстраційних посвідчень (marketing authorization), виданих компетентним органом країни, уповноважений орган якої є членом PIC/S та видав офіційний документ щодо відповідності умов виробництва лікарських засобів вимогам GMP (для лікарських засобів, виробництво хоча б однієї стадії яких здійснюється в країні - не члені PIC/S, включаючи контрактні виробничі дільниці);

у разі неможливості встановлення у звіті, складеного за результатами останньої перевірки, проведеної уповноваженим органом країни-члена PIC/S, інформації щодо лікарських засобів, що були предметом інспектування, в тому числі інформації щодо виробничих потужностей, на яких здійснюється виробництво та яке було предметом інспектування, наявності розбіжностей у звіті та досьє виробничої дільниці (Site Master File) тощо;

у разі відмови у видачі Сертифікату або Висновку за результатами останнього інспектування, проведеного Держлікслужбою згідно цього Порядку, виробничої дільниці, що подається у Заяві на видачу Сертифікату (Заяві на видачу Висновку) з метою підтвердження відповідності умов вимогам GMP;».

3) абзац третій пункту 6 викласти в такій редакції:

«План та програма інспектування повинні охоплювати виробничі зони, зони контролю якості, у тому числі при здійсненні контролю якості за контрактом (договором) активних фармацевтичних інгредієнтів, продукції «in-bulk» та готових лікарських засобів, складські зони, у тому числі при контрактному зберіганні (за договором) сировини, пакувальних матеріалів, продукції «in-bulk» та готових лікарських засобів тощо.»;

4) пункти 7 та 8 викласти в такій редакції:

«7. Під час інспектування інспектор має фіксувати факти, що підтверджують відповідність умов виробництва лікарських засобів вимогам GMP, а також виявлені в ході інспектування порушення GMP. Під час присвоєння класифікації виявленому порушенню інспектор повинен користуватися алгоритмом (процедура PIC/S), викладеним у додатку 10 до цього Порядку, де наведені, як приклади, найбільш типові порушення, які виявляються під час інспектування, та їх можлива класифікація, виходячи із оцінки ризиків для пацієнта. Даний перелік не є вичерпним та за необхідності можуть додаватися додаткові порушення.

8. Якщо на виробництві, яке інспектується, випускаються лікарські засоби виключно низького рівня ризику, то виявленим порушенням, враховуючи алгоритм згідно додатку 10 до цього Порядку, зазвичай класифікація критичних порушень не присвоюється. Для таких виробництв до критичних порушень можуть бути віднесені тільки виняткові ситуації, такі як: навмисна підробка, викривлення даних, фальсифікація продукції або даних; широко поширене перехресне забруднення; зараження/інвазія або антисанітарія.

При підвищенні в звіті класифікації порушень, яка є відмінною від алгоритму згідно додатку 10 до цього Порядку, інспектором має бути представлене належне обґрунтування підвищення класифікації.»;

5) у пункті 12 слова «Переліком типових порушень» замінити словами «згідно з додатком 10 до цього Порядку»;

6) пункт 16 доповнити новим абзацом п’ятим такого змісту:

«протокол оцінки ризиків щодо розрахунку терміну дії Сертифіката GMP;».

У зв’язку з цим абзац п’ятий вважати відповідно абзацом шостим.

5. У розділі V:

1) у абзаці третьому пункту 1:
слова «або ВООЗ» виключити;

після чого доповнити новим абзацом такого змісту:

«За необхідності Держлікслужбою може бути направлений відповідний запит до компетентного органу країни-члена PIC/S для з'ясування питань щодо проведення інспектування.»;

2) абзац перший пункту 2 викласти в такій редакції:

«2. У разі наявності обґрунтованих зауважень з боку Заявника (представника Заявника) та/або виробника щодо проведеного інспектування та/або класифікації порушень Заявник (представник Заявника) та/або виробник може направити до Держлікслужби відповідне письмове повідомлення не пізніше 5 робочих днів після проведення інспектування, яке для розгляду направляється інспекторам, які проводили інспектування, та розглядається в подальшому на засіданні робочої групи та Держлікслужбою з метою прийняття рішення щодо видачі або неможливості видачі Сертифіката або Висновку, яке приймається в строк до 15 робочих днів від дати надходження такого повідомлення до Держлікслужби.»;

3) пункти 3 та 4 викласти в такій редакції:

«3. За результатами розгляду на робочому засіданні Держлікслужби Звіту з врахуванням висновків за результатами інспектування та рекомендацій інспектора/інспекторів, наданих документальних підтверджень усунення порушень, результатів розгляду зауважень з боку Заявника/виробника (за наявності), результатів проведених експертиз тощо Держлікслужба приймає рішення щодо видачі або відмови у видачі Сертифіката або Висновку, про що письмово повідомляє Заявника або представника Заявника та видає Звіт.

Видача Сертифікату або Висновку здійснюється після надання виробником/Заявником до Держлікслужби відповідно до пункту 11 цього розділу плану коригувальних та запобіжних дій щодо усунення виявлених порушень за результатами інспектування виробничих дільниць або окремих лікарських засобів.

Строк дії Сертифіката розраховується відповідно методології проведення аналізу ризиків при розрахунку терміну дії Сертифіката GMP відповідно до додатку 15 цього Порядку та зазначається в окремому протоколі, який готується інспектором після проведення інспектування та подається до Держлікслужби разом зі Звітом.

4. Про видачу Сертифіката або Висновку приймається наказ Держлікслужби. До Сертифіката або Висновку додається перелік лікарських засобів, зареєстрованих або лікарських засобів, що знаходяться в процесі реєстрації/перереєстрації/внесенні змін, згідно з додатком 13 до цього Порядку (далі - Перелік лікарських засобів), який є невід'ємною частиною Сертифіката або Висновку.»;

4) пункт 5 виключити.

У зв'язку з цим пункти 6-13 вважати відповідно пунктами 5-12;

5) у абзаці третьому пункту 8 слово «або» замінити словами «викривлення даних, фальсифікації»;

6) у абзацах другому, третьому пункту 10 цифру «8» замінити цифрою «7»;

7) у пункті 11:

в абзаці першому цифру «30» замінити цифрою «60»;

абзац четвертий викласти в такій редакції:

«У разі ненадання виробником/Заявником плану коригувальних та запобіжних дій щодо усунення виявлених порушень у встановлені строки та/або відсутність його позитивної експертизи з боку Держлікслужби, Держлікслужба приймає рішення про відмову у видачі Сертифікату або Висновку відповідно до пункту 7 цього розділу. План коригувальних та запобіжних дій щодо усунення виявлених порушень може подаватися декілька разів, однак у строк, що не перевищує 60 робочих днів від дати отримання Звіту.»;

Доповнити новим абзацом такого змісту:

«У разі ненадання виробником/Заявником документальних підтверджень щодо усунення порушень у встановлені строки Держлікслужба приймає рішення про зупинення дії Сертифіката або Висновку відповідно до пункту 4 розділу VI цього Порядку.»;

8) пункт 12 викласти в такій1 редакції:

«11. У разі виникнення необхідності у Заявника (представника Заявника) внесення змін та/або переоформлення Висновку чи Сертифіката та/або Переліку лікарських засобів, який додається до Висновку чи Сертифіката (з метою реєстрації, перереєстрації лікарських засобів або внесення змін до реєстраційної документації, у тому числі зміни назви лікарського засобу, дозування, найменування виробника тощо, з метою виправлення технічних помилок), Заявник (представник Заявника) подає до Держлікслужби письмове звернення щодо необхідності внесення змін чи переоформлення Висновку чи Сертифіката.

З письмовим зверненням до Держлікслужби надаються: загальний оновлений перелік номенклатури продукції у паперовому вигляді та на електронному носії інформації, засвідчений Заявником (представником Заявника), копія сертифіката лікарського засобу для міжнародної торгівлі (certificate of a pharmaceutical product), виданого компетентним органом країни виробника лікарського засобу або власника реєстраційного посвідчення (заявника) або іншим регуляторним органом країни із суворою регуляторною системою, на ринку якої розміщено лікарський засіб, із зазначенням назви документа та найменування компетентного органу, що його видав, дати видачі, назви та адрес виробничих дільниць (для незареєстрованих лікарських засобів, які плануються до реєстрації або перереєстрації в Україні), засвідчені Заявником (представником Заявника)

копії реєстраційних посвідчень (marketing authorization), виданих компетентним органом країни, уповноважений орган якої є членом PIC/S та видав офіційний документ щодо відповідності умов виробництва лікарських засобів вимогам GMP (для лікарських засобів, виробництво хоча б однієї стадії яких здійснюється в країні - не члені PIC/S, включаючи контрактні виробничі дільниці), копії інших документів, що підтверджують достовірність змін, які потребують внесення.

У разі внесення додаткової виробничої дільниці, виробничої операції – повинні бути надані відповідні документи згідно пункту 2 розділу II цього Порядку.

При змінах, пов'язаних із зазначенням номерів реєстраційних посвідчень на лікарські засоби, на загальному оновленому переліку номенклатури продукції достатньо підпису та печатки (за наявності) Заявника (представника Заявника).

При проведенні експертизи у разі розширення Переліку лікарських засобів, який додається до Сертифіката або Висновку, беруться до уваги результати інспектування виробничої дільниці, на якій виробляються або плануються до виробництва лікарські засоби, що подаються на розширення, надання до Держлікслужби плану коригувальних та запобіжних дій щодо усунення виявлених порушень та його виконання з боку виробника тощо.

Для лікарських засобів, що пройшли процедуру прекваліфікації ВООЗ, інспектування у разі розширення Переліку лікарських засобів не здійснюється.

У разі відсутності підстав для відмови у переоформленні або внесенні змін до Сертифікату, Висновку або Переліку лікарських засобів, в тому числі враховуючи пункт 7 цього розділу та пункт 3 розділу VI цього Порядку, Держлікслужба протягом 15 робочих днів з дня отримання відповідних документів та їх спеціалізованої експертизи у разі позитивного висновку оформлює проект оновленого Переліку лікарських засобів, у разі переоформлення Сертифіката або Висновку - оформлює проект оновленого Сертифіката або Висновку з відповідним Переліком лікарських засобів. Проекти надсилаються електронною поштою або факсом Заявнику (представнику Заявника) з метою їх погодження. Заявник (представник Заявника) засвідчує підписом проекти документів та надає їх до Держлікслужби. Переоформлений Сертифікат або Висновок видається Заявнику (представнику Заявника).

Відповідні звернення, комплекти документів, листи Заявників та/або представників Заявників можуть подаватися в електронному вигляді за наявності запровадженого електронного порталу Держлікслужби для подання таких документів.».

6. У розділі VI:

1) у пункті 3:

абзац сьомий викласти в такій редакції:

«встановлення факту виробництва лікарських засобів, які можуть бути шкідливими для здоров'я та життя людини, при виробництві на одних і тих самих виробничих лініях (лікарські засоби з використанням субстанції та/або продукції "in-bulk", які вважаються високосенсибілізуючими, сильнодіючими або високотоксичними (наприклад, лікарські засоби, які містять живі клітини, гормони, сульфаніламіди, бета-лактамні антибіотики, такі як пеніциліни, цефалоспорини, пенеми, карбацефеми, монобактами, інші високосенсибілізуючі матеріали, патогенні організми, цитотоксини) або які мають певну небезпеку (наприклад, радіофармацевтичні);»;

доповнити новими абзацами п'ятим, шостим такого змісту:

«у разі внесення змін до переліку лікарських засобів після реєстрації в Україні (внесення номерів реєстраційних посвідчень), за умови, що інспектування проводилося Держлікслужбою до реєстрації цих лікарських засобів в Україні та/або реєстраційні матеріали не були доступні інспекторам;

ненадання до Держлікслужби документальних підтверджень усунення порушень відповідно до строків, встановлених виробником згідно з планом коригувальних та запобіжних дій щодо усунення виявлених порушень, та/або їх невиконання в встановлені строки;»;

У зв'язку з цим абзаци п'ятий-дванадцятий вважати відповідно абзацами сьомим-чотирнадцятим;

2) пункт 4 викласти в такій редакції:

«4. У разі виявлення невідповідності виробництва лікарських засобів вимогам GMP, наявність фактів виробництва неякісних або фальсифікованих лікарських засобів (у тому числі у разі підозри щодо можливого виробництва фальсифікованої продукції), наявність документально підтверджених фактів або ознак виробництва лікарських засобів, які можуть бути небезпечними для здоров'я і життя людей або можуть призвести до тяжких наслідків для здоров'я людей внаслідок можливих порушень технології виробництва та/або методів контролю якості, ненадання Заявником/представником Заявника/виробником плану коригувальних та запобіжних дій щодо усунення виявлених порушень та документальних підтверджень щодо усунення порушень вимог GMP у строки, визначені у розділі V цього Порядку, та/або його невиконання, невиконання гарантійних зобов'язань, встановлення факту виробництва лікарських засобів, які можуть бути шкідливими для здоров'я та життя людини, при виробництві на одних і тих самих виробничих лініях (гормони, цитостатики тощо) та згідно інших підстав пункту 3 цього розділу Держлікслужба приймає рішення про зупинення дії або анулювання Сертифіката або Висновку, про що повідомляє Заявнику (представнику Заявника) протягом 10 робочих днів після прийняття відповідного рішення.

Після усунення порушень вимог GMP у встановлені строки Держлікслужба приймає рішення щодо поновлення дії Сертифіката або Висновку (у разі зупинення їх дії).»;

3) пункт п’ятий доповнити новим абзацом другим такого змісту: «У разі відмови Заявника (представника Заявника) від проведення інспектування за рішенням Держлікслужби, що оформлюється наказом, призупиняється дія Сертифікату або Висновку.».

7. У пункті 3 розділу VIII:

1) у абзаці третьому після слів «ознайомлення з необхідною» доповнити словами «реєстраційної документацією та»;

2) доповнити новим абзацом третім такого змісту:

«надавати для ознайомлення на запит Держлікслужби та/або залучених уповноважених організацій, учених та фахівців перед проведення інспектування та під час інспектування реєстраційні матеріали на зареєстровані лікарські засоби та/або на лікарські засоби, що подаються на державну реєстрацію (перереєстрацію) або при внесенні відповідних змін до реєстраційних матеріалів на зареєстровані в Україні лікарські засоби;».

У зв’язку з цим абзаци третій-шостий вважати відповідно абзацами четвертим-сьомим.

8. Додатки 8, 9, 10 викласти в новій редакції, що додаються.
9. Доповнити новим додатком 15, що додається.

Генеральний директор
Фармацевтичного директорату **О. Комаріда**

Додаток 8
до Порядку проведення
підтвердження відповідності умов
виробництва лікарських засобів
вимогам належної виробничої
практики

(підпункт 12 пункту 2 розділу II)

(Бланк заявника)

_____ № _____
(дата)

Державна служба України
з лікарських засобів
та контролю за наркотиками

ГАРАНТІЙНИЙ ЛИСТ

про суттєві зміни, які стосуються виробничої дільниці, що пройшла підтвердження відповідності умов виробництва лікарських засобів вимогам GMP

_____,
(заявник)

_____,
в особі

_____.
що діє на підставі

гарантує, що Держлікслужбу буде повідомлено про зміни щодо виробничої дільниці, що пройшла підтвердження відповідності умов виробництва лікарських засобів вимогам належної виробничої практики (GMP), включаючи зміни у проміжних (контрактних) виробничих дільницях, які задіяні у виробництві лікарського засобу (у тому числі про зміну ліцензії на виробництво лікарських засобів, зміну найменування виробника, його місцезнаходження (юридичної адреси) та/або адреси виробничих потужностей тощо)

_____

_____
ВИРОБНИК (найменування суб'єкта господарювання, місце провадження діяльності)

_____

Контактні дані керівника Заявника / керівника представника Заявника:

_____
(телефон, факс, електронна адреса)

До гарантійного листа додається:
копія документа, що підтверджує повноваження особи, яка підписала гарантійний лист.

Керівник Заявника /
представника Заявника _____
(підпис) (ініціали та прізвище)

М. П. (за наявності)».

Генеральний директор
Фармацевтичного директорату **О. Комаріда**

Додаток 10
До Порядку проведення підтвердження відповідності умов виробництва лікарських засобів вимогам належної виробничої практики
(пункт 8 розділу IV)

Алгоритм з класифікації порушень

При класифікації порушення як «Критичне» інспектори повинні визначити чи існують чіткі докази, враховуючи ризик шкоди, як зазначено у визначенні (приклад наведений у блок-схемі, рисунок 1).

Коли «Критичне» порушення не є чітко очевидним, порушення може бути оцінене як «Критичне», «Суттєве» або «Несуттєве». Необхідно визначити класифікацію, за якою можна дотримуватися зазначених нижче вказівок.

Провести детальну оцінку порушення для визначення початкової класифікації згідно з блок-схемою, рисунки 2-5.

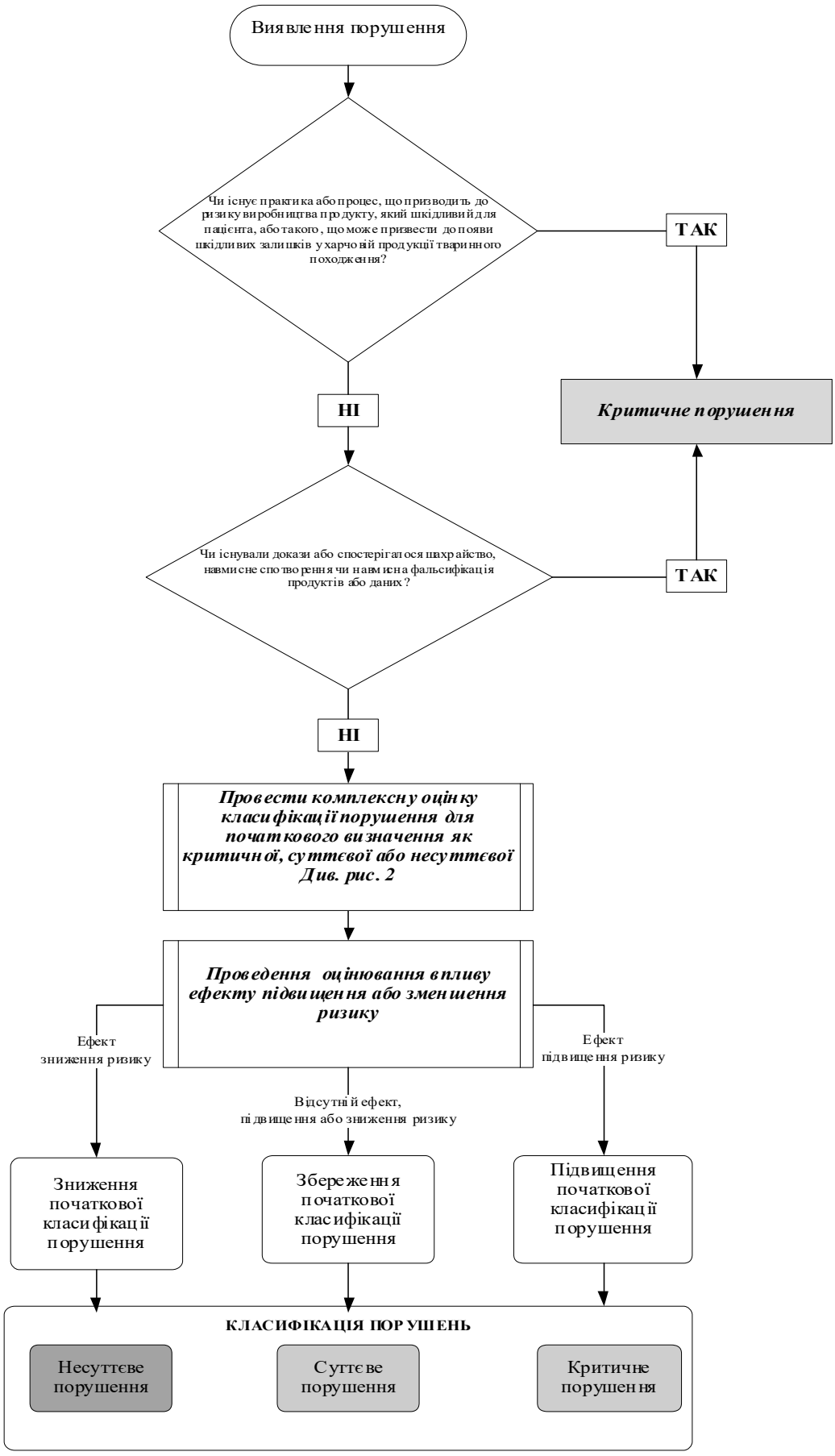
Провести оцінку факторів, які або збільшують, або зменшують ризик, незалежно від початкової класифікації, як описано в поясненнях щодо факторів, що можуть вплинути на підвищення або зменшення ризику.

Прийняти рішення щодо того, чи може початкова класифікація ризику бути такою, як описано в блок-схемі, рисунок 1:

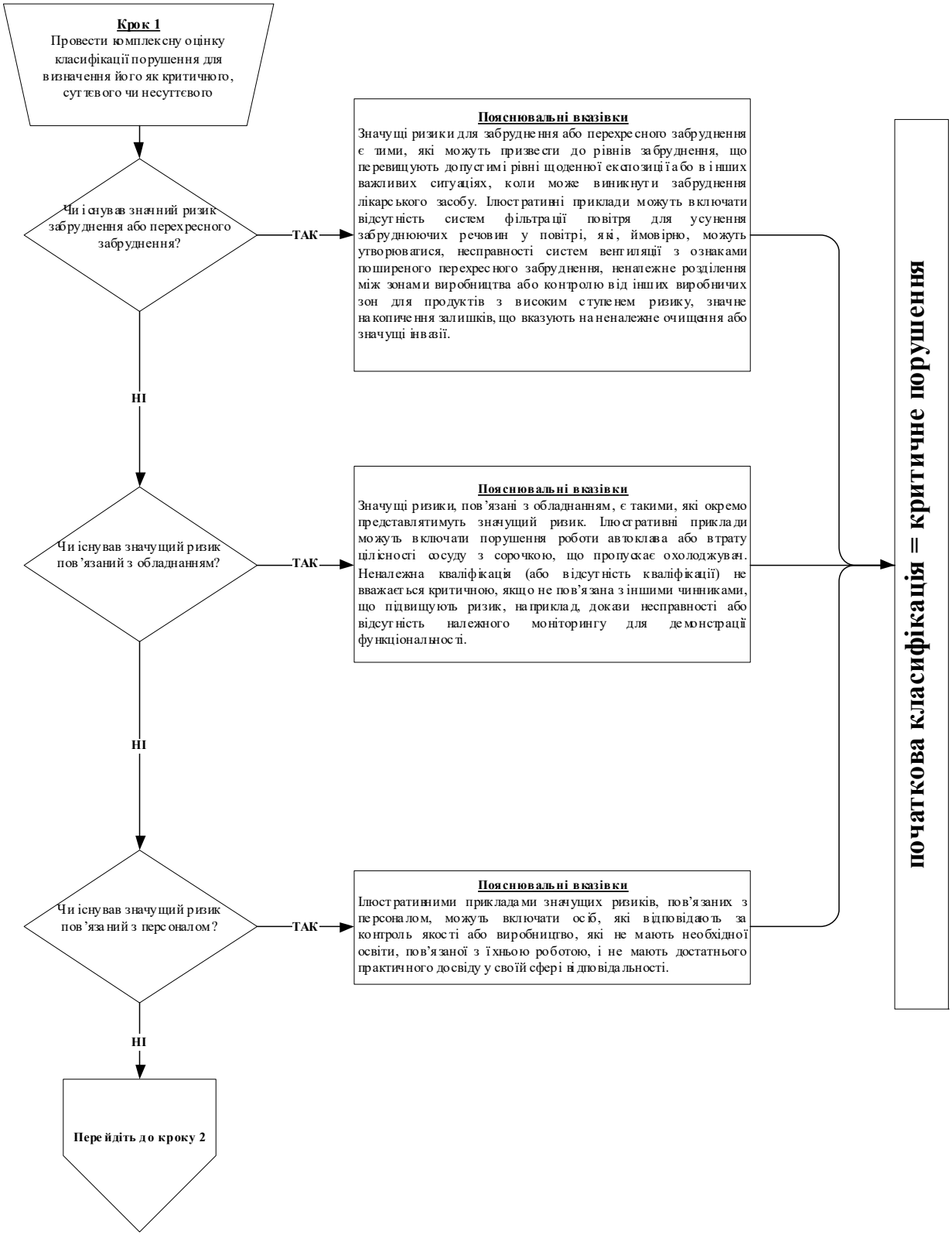
- підвищити за рахунок ефектів, які збільшують ризик, тобто впливу, що збільшує ризик,
- залишити без змін, або
- знизити внаслідок ефектів, які зменшують ризик, тобто впливають на зниження ризику.

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

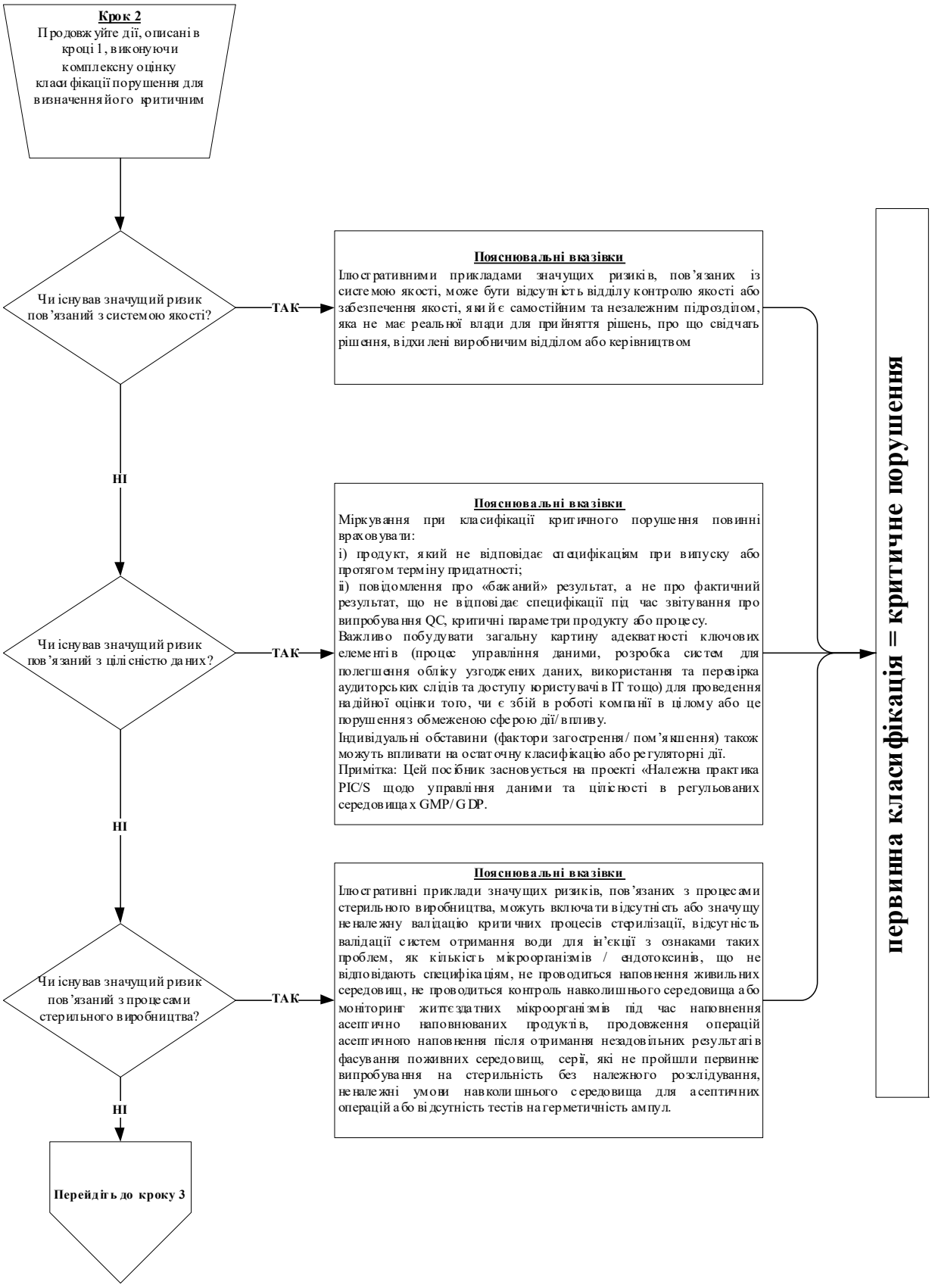
Блок-схема, рисунок 1 - Процес класифікації – Огляд



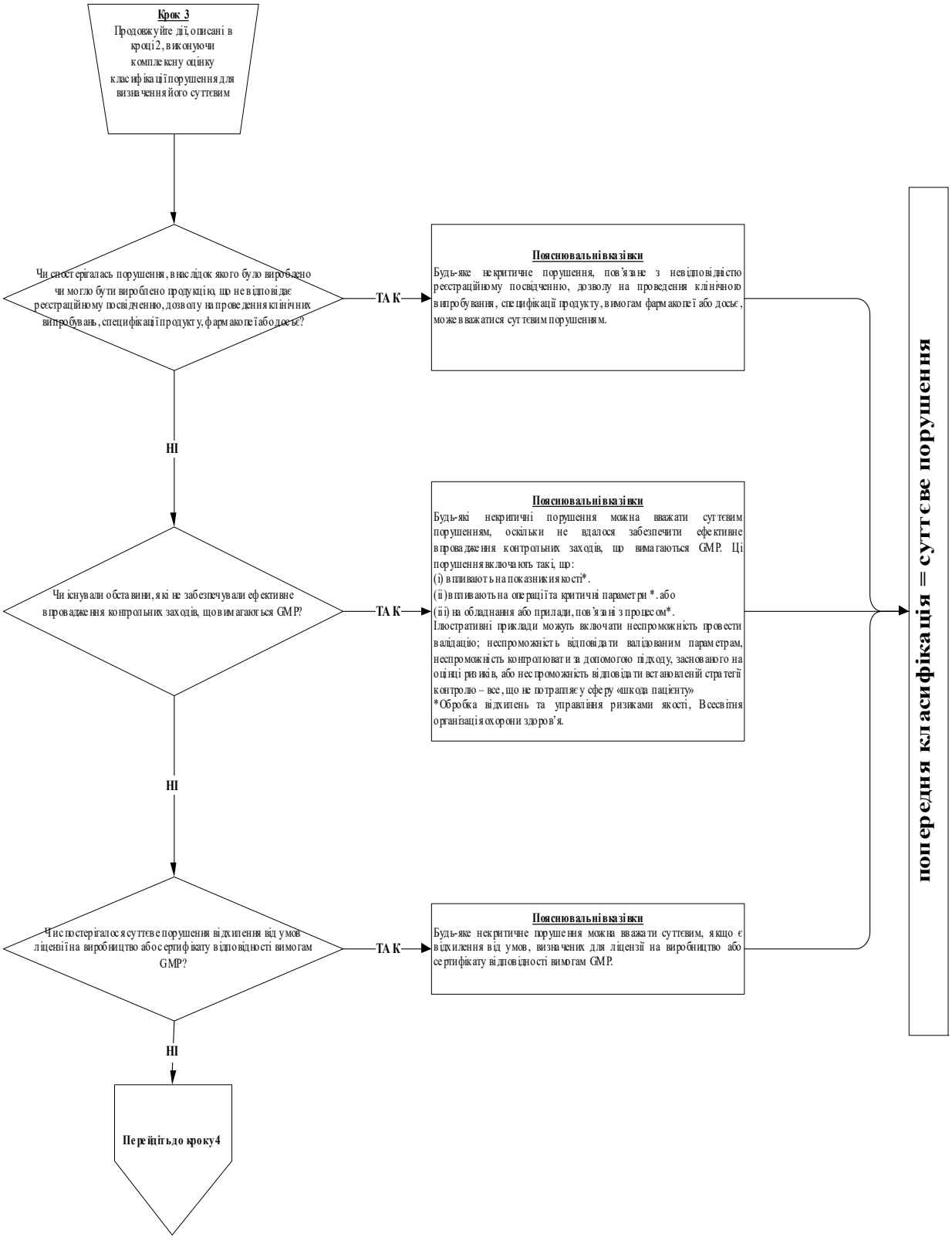
Блок-схема, рисунок 2 - Процес класифікації – Огляд (продовження)


Крок 1
Провести комплексну оцінку класифікації порушення для визначення його як критичного, суттєвого чи несуттєвого
Чи існував значний ризик забруднення або перехресного забруднення?
ТАК
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.
НІ
Чи існував значущий ризик пов'язаний з обладнанням?
ТАК
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.
НІ
Чи існував значущий ризик пов'язаний з персоналом?
ТАК
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.
НІ
Перейдіть до кроку 2
початкова класифікація = критичне порушення

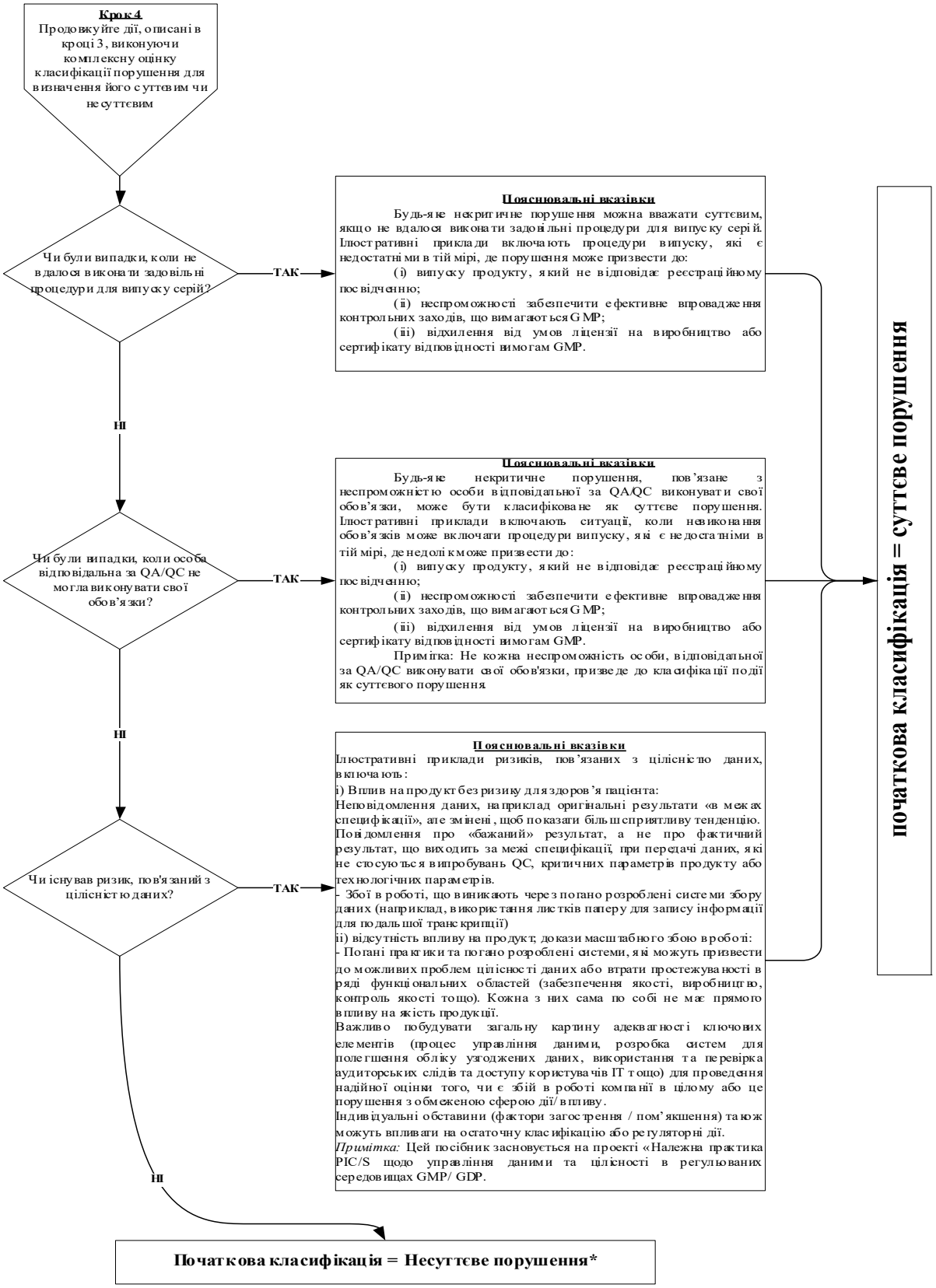
Блок-схема, рисунок 3 - Процес класифікації – Огляд (продовження)



Блок-схема, рисунок 4 - Процес класифікації – Огляд (продовження)



Блок-схема, рисунок 5 - Процес класифікації – Огляд (продовження)



Примітка: Для питань цілісності даних може бути розглянута класифікація «Несуттєве», коли немає ніякого впливу на продукт або обмежених доказів його непридатності, наприклад:
i). Неналежна практика або недостатньо розроблена система, яка створює можливості для вирішення питань цілісності даних, пов'язаних з втратою простежуваності в конкретній області, або
ii). Обмежений дефект в будь-якій іншій прийнятній системі.

ПОЯСНЕННЯ ЩОДО ФАКТОРІВ, ЩО МОЖУТЬ ВПЛИНУТИ НА ПІДВИЩЕННЯ АБО ЗМЕНШЕННЯ РИЗИКУ

1. Фактори, що збільшують ризик – підвищення початкової класифікації

«Суттєві» та «Несуттєві» порушення можуть бути підвищені на один рівень до «Критичного» або «Суттєвого» порушення, відповідно, коли можуть існувати умови, що відповідають сутності визначення підвищеної класифікації ризиків. Вважається, що це досягається, коли існують певні фактори, що підвищують ризик.

Фактори збільшення ризику включають:

- повторне або постійне порушення (пункт 3 пояснень);
- група або комбінація порушень (пункт 4 пояснень);
- ризик, пов'язаний з продуктом (пункт 5 пояснень);
- нездатність керівництва виробника визначити та вжити обґрунтованих заходів для зменшення ризику для пацієнта до прийнятного рівня для продукції, що перебуває в дистрибуції, і для майбутнього виробництва внаслідок невідповідної практики або процесу.

2. Фактори, що зменшують ризик – зниження початкової класифікації

«Критичне» та «Суттєве» порушення можуть бути знижені на один рівень до «Суттєвого» або «Несуттєвого» порушення, відповідно, коли можуть існувати умови для зниження класифікації ризиків. Вважається, що це досягається, коли існують певні фактори, що знижують ризик.

При розгляді факторів, що знижують ризик, важливо забезпечити, щоб ці фактори були послідовними та ефективними.
Фактори, що знижують ризик, включають:

- мінімізація ризику, пов'язаного з продуктом (пункт 5 пояснень);
- мінімізація ризику шкоди для пацієнта;
- інші фактори зниження ризику (пункт 6 пояснень);
- дії, вжиті виробником, наприклад, план попереджувальних і коригувальних дій для зниження ризику дефіциту.

Вплив продукту, який вже постачається на ринок, слід враховувати при зниженні категорії критичного порушення.

3. Повторні або повторювані порушення – підвищення початкової класифікації

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

У певних випадках повторювані порушення можуть розглядатися як такі, що підвищують ризик, що дозволяє підвищити початкову класифікацію ризику, зокрема, якщо очевидно, що існують навмисні або незадовільні зусилля для усунення порушення. 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 факторів, що зменшують ризик, або
- існують й інші фактори 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 факторів, які, можливо, призвели до повторення.

4. Група або комбінація порушень – оновлення початкової класифікації

Різні питання/проблеми, виявлені під час перевірки, можуть бути згруповані або об’єднані в одне порушення, якщо кожне питання/проблема супроводжує або стосується зазначеного основного порушення.
Ефект підвищення ризику, може бути застосований для підвищення початкової класифікації ризику на один рівень, коли визначення підвищеної класифікації ризику було застосоване.
Приклади декількох «Несуттєвих» порушень, жодне з яких саме по собі не може бути «Суттєвим», але які разом можуть представляти «Суттєве» порушення, 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, наприклад мікробного або хімічного;
- продукти з низьким ступенем ризику, які мають меншу ймовірність забруднення в процесі виробництва, включаючи термін зберігання.

Фактор, що збільшує ризик, і той що знижує ризик, можуть застосовуватися після розгляду ризиків, пов’язаних з продуктом, таким чином:

- для деяких продуктів з високим ступенем ризику певні порушення, що класифікуються як «Суттєве» або «Несуттєве», можуть бути відповідно підвищені до «Критичного» або «Суттєвого» порушення. Це може бути застосовано, коли обставини порушення, що розглядаються, відповідають інтерпретації визначення «Критичного» порушення;
- для деяких продуктів з низьким ступенем ризику певні порушення, що класифікуються як «Критичні» або «Суттєві», можуть бути відповідно знижені до «Суттєвого» порушення або «Несуттєвого» порушення. Для продуктів з низьким ступенем ризику «Критичне» порушення може бути знижено до «Суттєвого», якщо воно не буде підпадати під визначення «Критичного» порушення.

6. Інші фактори, що зменшують ризик

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

Інші фактори, що знижують ризик, зазвичай можна розглядати лише тоді, коли існує вторинна система, яка може мінімізувати ризики, пов'язані з порушеннями. Наприклад, кваліфікована система пакування з системою візуальної інспекції упаковки, яка забезпечує 100% контроль кожного упакованого продукту, може розглядатися як фактор, що знижує ризик для порушення, пов'язаного головним чином з друкованими матеріалами, що зберігаються невпорядковано, що може призвести до переплутування.

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

ПРИКЛАДИ КЛАСИФІКАЦІЇ ПОРУШЕНЬ

Наданий список є допоміжним інструментом і не є вичерпним, або обов'язковим.

1. Приклади критичних порушень:

- Відсутність валідації стерилізації (стосується всіх стерильних продуктів).
- Відсутність належних заходів контролю, що призводять до фактичного або значного ризику перехресної контамінації, що перевищує максимально допустимий рівень впливу у наступних продуктах.
- 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 основних документів щодо виготовлення серії (стосується всіх виробників).
- Відсутність, фальсифікація або хибне подання записів щодо 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 контамінації (стосується всіх виробників).
- Відсутні підтвердження, що процедури санкціонованого відкликання були дотримані (стосується всіх виробників).

2. Приклади суттєвих невідповідностей:

- Не проведена валідація для критичних процесів (застосовується до всіх лікарських засобів, але може бути перекваліфіковане в «критичне» для продуктів з низькою дозою/сильнодіючих; зокрема для процесів стерилізації для стерильних продуктів).
- Відсутність або явно неналежна фільтрація повітря (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.
- Невідповідне виробниче приміщення, що може призвести до переплутування.
- Відсутні місця відбору проб вихідної сировини для виробників лікарських засобів (якщо вжито належних запобіжних заходів, можна класифікувати як «Несуттєве»).
- Для виробництва рідини/крему не використовується технічна арматура у санітарному виконанні.

- Обладнання, що зберігається, не захищено від забруднення.
- Особи, відповідальні за контроль якості/виробництво, не відповідають кваліфікації за освітою, компетентністю та досвідом.
- Неналежна початкова та поточна підготовка персоналу та/або відсутність записів з навчання.
- Процедури очищення не документовані та/або відсутні записи про очищення.
- Не проведена валідація процедури очищення виробничого обладнання.
- Скорочено контроль якості вхідної сировини без відповідних підтверджуючих даних від постачальників.
- Неповне випробування/тестування 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 самоінспекцій.
- Відсутність належного випуску для процедури постачання.
- Продукт перероблений без належного схвалення.
- Немає системи/ процедури розгляду скарг або повернення продуктів.
- Неналежне випробування/тестування пакувальних матеріалів.
- Немає поточної програми випробування 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/сигнальна 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 відхилень від вимог щодо зберігання та транспортування.

Генеральний директор
Фармацевтичного директорату **О. Комаріда**

Додаток 15
до Порядку проведення
підтвердження відповідності умов
виробництва лікарських засобів
вимогам належної виробничої
практики (пункт 3 розділу V)

Методологія проведення аналізу ризиків при розрахунку терміну дії Сертифіката GMP

Визначення складності процесів та критичності лікарських засобів

Складність виробничої дільниці, її процесів та продукції

Існують три можливі оцінки: A, B і C.

Загальними показниками **складності виробничої дільниці** є:

Розмір виробничої дільниці - великі виробничі дільниці оцінюються як більш складні ніж менші за розмірами дільниці
Кількість різних виробничих 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
Якщо виробнича дільниця є контрактним виробником чи контрактною лабораторією, вона вважається відносно складною

Загальними 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

Загальними 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 інструкція з застосування, в той час, як пачка таблетованого продукту може містити блістер і інструкцію з застосування).

Продукти, що вимагають спеціальних умов зберігання та дистрибуції: (наприклад, управління продуктами холодового ланцюга і продуктами, що швидко псуються, як радіофармацевтичні препарати, може бути складним).

Виявлені порушення та їх класифікація

Виявлені порушення протягом інспектування	**Рейтинг ризику**
Шість та більше суттєвих порушень по різним процесам та лікарським засобам	високий (А)
Від 1 до 5 суттєвих порушень	середній (В)
Відсутність суттєвих та критичних порушень	низький (С)

Примітка: у разі встановлення критичних порушень та/або численних (не менше 6 у сукупності, по конкретних лікарських засобах або процесам) суттєвих порушень відповідності вимогам GMP виробничих дільниць або окремих лікарських засобів, виявлених під час інспектування, видача Сертифіката Держлікслужбою не здійснюється.

Визначення категорії ризику виробничої дільниці

	Складність виробничої дільниці, її процесів та продукції		
Рейтинг ризику щодо виявлених порушень	**високий**	**середній**	**низький**
високий	**A**	**A**	**B**
середній	**A**	**B**	**C**
низький	**B**	**C**	**C**

Рекомендації з оцінювання:

Оцінку С присвоюють виробничим дільницям з низьким загальним рівнем складності. Оцінку В присвоюють дільницям з середнім загальним рівнем складності
Оцінку А присвоюють дільницям з високим загальним рівнем складності

Примітка: при присвоєнні загальної оцінки складності слід обрати оцінку (А, В чи С), 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 В.

Рекомендований термін дії Сертифіката:

А	< 1 року
В	від 1 до 2 років
С	від 2 до 3 років

».

Генеральний директор
Фармацевтичного директорату **О. Комаріда**