г.Бишкек
от 6 апреля 2011 года N 137

ПОСТАНОВЛЕНИЕ ПРАВИТЕЛЬСТВА КЫРГЫЗСКОЙ РЕСПУБЛИКИ

Об утверждении Технического регламента
"О безопасности лекарственных средств
для медицинского применения"

В соответствии с Законом Кыргызской Республики "Об основах технического регулирования в Кыргызской Республике" Правительство Кыргызской Республики постановляет:

1. Утвердить прилагаемый Технический регламент "О безопасности лекарственных средств для медицинского применения".

2. Министерству здравоохранения Кыргызской Республики в установленном порядке внести предложения о приведении нормативных правовых актов Правительства Кыргызской Республики в соответствие с Техническим регламентом, указанным в пункте 1 настоящего постановления.

3. Настоящее постановление вступает в силу по истечении шести месяцев со дня официального опубликования.

Опубликован в газете "Эркин Тоо" от 12 апреля 2011 года N 27

Премьер-министр Кыргызской Республики А.Атамбаев

Утвержден
постановлением Правительства
Кыргызской Республики
от 6 апреля 2011 года N 137

ТЕХНИЧЕСКИЙ РЕГЛАМЕНТ
"О безопасности лекарственных средств
для медицинского применения"

Введение
Глава 1. Общие положения
Глава 2. Область применения Технического регламента в сфере обращения лекарственных средств
Глава 3. Требования безопасности лекарственных средств при доклинических исследованиях
Глава 4. Требования безопасности лекарственных средств при клинических исследованиях
Глава 5. Требования безопасности при производстве лекарственных средств
Глава 6. Требования безопасности при аптечном изготовлении лекарственных средств

Глава 7. Требования безопасности при оптовой реализации лекарственных средств
Глава 8. Требования безопасности при розничной реализации лекарственных средств
Глава 9. Требования безопасности к процессам хранения и транспортировки лекарственных средств
Глава 10. Требования безопасности к процессу утилизации лекарственных средств
Глава 11. Требования к инструкции по применению, маркировке и упаковке лекарственных средств
Глава 12. Требования безопасности при рекламе лекарственных средств
Глава 13. Требования к продвижению лекарственных средств
Глава 14. Оценка соответствия лекарственных средств
Глава 15. Возмещение вреда, причиненного здоровью человека вследствие применения лекарственных средств
Глава 16. Заключительные и переходные положения
Приложение 1. Перечень лекарственных средств, подлежащих оценке соответствия
Приложение 2. Правила надлежащей лабораторной практики (GLP)
Приложение 3. Правила надлежащей клинической практики (GCP)
Приложение 4. Правила надлежащей производственной практики (GMP)
Приложение 5. Правила надлежащей аптечной практики (GPP)
Приложение 6. Правила надлежащей дистрибьюторской практики (GDP)
Приложение 7. Формы заявления на государственную регистрацию/перерегистрацию лекарственных средств
Приложение 8. Образец регистрационного удостоверения
Приложение 9. Сообщение о побочных реакциях или отсутствии эффективности лекарственных средств (желтая карта)
Приложение 10. Отчет о случаях побочных реакций при медицинском применении лекарственных средств у пациентов в ОЗ
Приложение 11. Сообщение о побочной реакции или отсутствии эффективности лекарственного средства при медицинском применении
Приложение 12. Структура регулярно обновляемого отчета по безопасности лекарственного средства, разрешенного к медицинскому применению в Кыргызской Республике
Приложение 13. Форма предоставления сведенных данных производителем/заявителем (или его представителем) о состоянии безопасности медицинского применения лекарственного средства в Кыргызской Республике за период действия последнего регистрационного свидетельства
Приложение 14. Структура протокола исследования безопасности лекарственного средства, разрешенного к медицинскому применению в Кыргызской Республике
Приложение 15. Сообщение о начале исследования безопасности

лекарственного средства, разрешенного
к медицинскому применению
Приложение 16. Сообщение о завершении или временном прекращении исследования безопасности лекарственного средства, разрешенного к медицинскому применению
Приложение 17. Структура отчета об исследовании безопасности лекарственного средства, разрешенного к медицинскому применению в Кыргызской Республике
Приложение 18. Уведомление относительно дефекта качества
Приложение 19. Показатели качества и безопасности лекарственных средств

Введение

Настоящий Технический регламент (далее - Регламент) разработан в соответствии с Конституцией Кыргызской Республики, законами Кыргызской Республики "О лекарственных средствах", "Об основах технического регулирования в Кыргызской Республике", а также иными нормативными правовыми актами Кыргызской Республики, в целях обеспечения безопасности жизни и здоровья людей при применении лекарственных средств и предупреждения действий, вводящих в заблуждение потребителей.

В настоящем Регламенте учтены основные нормативные положения следующих международных документов:

1) Надлежащая лабораторная практика (Good Laboratory Practice (GLP), Руководство по обеспечению качества доклинических (неклинических) исследований UNDP/World Bank/WHO, OECD Principles on Good Laboratory Practice);

2) ICH GCP - Руководство по Надлежащей клинической практике (Guideline for Good Clinical Practice) Международной конференции по гармонизации технических требований к регистрации фармацевтических средств, предназначенных для применения человеком (International Conference on Harmonization of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use, ICH), которое разработано с учетом действующих требований Надлежащей клинической практики Европейского Союза, Соединенных Штатов Америки и Японии, а также Австралии, Канады и Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ);

3) директивы Совета ЕС от 31 марта 1992 года N 92/25/ЕЕС "О правилах оптовой реализации лекарственных препаратов для человека";

4) правила производства лекарственных средств (GMP) Европейского Союза (GMP ЕС), 4 пересмотренное издание, Надлежащая производственная практика фармацевтических препаратов ВОЗ (официальный перевод на русский язык Good manufacturing practices for pharmaceutical products (Who Technical Report Series, N 823, Проект для составления национальных руководств стран СНГ "Надлежащая производственная практика фармацевтических препаратов", Директива 2001/83/ЕС "Правила руководства по GMP о независимом контроле качества и Уполномоченном лице";

5) WHO/PHARM/DAP/96.1 "Надлежащая аптечная практика (НАП) в общественных и больничных аптеках". FIP INTERNATIONAL PHARMACEUTICAL FEDERATION Standarts for Quality of Pharmacy Services. Good Pharmacy Practice, Надлежащая аптечная практика в Новых Независимых Государствах. Руководство по разработке и внедрению стандартов. Специальный проект ВОЗ по фармации в ННГ совместно с центром ВОЗ по лекарственной политике и развитию фармацевтической практики.

Глава 1
Общие положения

1. Настоящий Регламент применяется в целях обеспечения безопасности лекарственных средств и защиты жизни и здоровья человека.

2. Настоящий Регламент определяет обязательные требования к лекарственным средствам и регулирует отношения, возникающие в процессе разработки, производства, изготовления, хранения, транспортировки, реализации и утилизации лекарственных средств.

3. Основные понятия, используемые в настоящем Регламенте:

1) "акклиматизация" - процесс приспособления к новым условиям окружающей среды;

2) "активный фармацевтический ингредиент" (активная субстанция, фармацевтическая субстанция, действующее вещество) - вещества растительного, животного, биотехнологического или синтетического происхождения, обладающие фармакологической активностью, предназначенные для производства и изготовления лекарственных препаратов и определяющие их эффективность;

3) "аптечное учреждение" - аптечные склады, аптеки, аптеки учреждений здравоохранения, аптечные пункты, аптечные киоски, а также склады медицинской техники, магазины медицинской техники и очковой оптики;

4) "аптечный склад" - предприятие оптовой торговли лекарственными средствами, осуществляющее прием, хранение, и реализацию лекарственных средств;

5) "анализ рисков" - метод оценки и описания критических параметров при функционировании оборудования или процесса;

6) "аутентичность" - признание равнозначности другому тексту, составленному на другом языке и имеющему одинаковую с ним силу;

7) "баланс (выход продукции)" - сравнение теоретически ожидаемого и фактического объемов произведенной или использованной продукции при нормальных отклонениях;

8) "балк-продукт лекарственного средства (in balk)" - любое лекарственное средство, которое прошло все стадии технологического процесса, за исключением стадии фасования и/или конечной упаковки и маркировки;

9) "бактериальная контаминация" - внесение сверхдопустимого количества бактерий при несоблюдении санитарно-гигиенических условий;

10) "безопасность лекарственных средств" - характеристика степени риска причинения вреда здоровью и отрицательного влияния лекарственных средств на организм человека;

11) "биологически активные вещества" - вещества различного происхождения, являющиеся потенциальными источниками получения лекарственных средств;

12) "биологические агенты" - микроорганизмы, включая полученные методами генной инженерии, клеточные культуры и эндопаразиты, патогенные или непатогенные;

13) "брак" - не соответствующая стандартам, недоброкачественная продукция производства, а также изъян (дефект) в продукции;

14) "бракованная продукция" - продукция, потерявшая качество вследствие ненадлежащих условий хранения, транспортирования и не соответствующая требованиям нормативной документации, официально выявленная и документально зафиксированная;

15) "брошюра исследователя" - реферативное изложение результатов доклинического и клинического изучения лекарственного препарата, значимых для его исследования на человеке;

16) "валидация" - документированное действие, доказывающее, что какие-либо методика, процесс, оборудование, сырье, деятельность или система действительно приводят к ожидаемым результатам;

17) "вероятная побочная реакция" - неблагоприятное клиническое проявление, включающее также изменение лабораторных показателей, которое связано по времени с применением лекарственного средства, но не имеет отношения к сопутствующим заболеваниям или другим факторам, и регрессирует после отмены лекарственного средства. Реакция на повторное назначение лекарственного средства неизвестна;

18) "возможная побочная реакция" - неблагоприятное клиническое проявление, включающее также изменения лабораторных показателей, которое связано по времени с применением лекарственного средства, но которое можно объяснить наличием сопутствующих заболеваний или применением других лекарственных средств или химических веществ. Информация о реакции при отмене лекарственного средства не ясна;

19) "владелец регистрационного удостоверения" - юридическое лицо, которое отвечает за производство, качество, безопасность и эффективность лекарственного средства;

20) "возврат" - отправка лекарственных средств в адрес производителя или дистрибьютора независимо от того, имеет ли эта продукция дефект качества или нет;

21) "возвращенная продукция" - готовая продукция, возвращенная предприятию-изготовителю или дистрибьютору;

22) "воздушный шлюз" - ограниченное пространство с двумя или несколькими дверями между двумя или несколькими помещениями, например, разных классов чистоты, служащее для контроля потока воздуха между этими помещениями при открывании дверей. Воздушные шлюзы предназначаются и используются для перемещения, как персонала, так и оборудования и продукции;

23) "внутрипроизводственный контроль (технологический, межоперационный)" - проверки, выполняемые в ходе производства с

целью контроля и, в случае необходимости, корректировки параметров технологического процесса для того, чтобы продукция соответствовала требованиям спецификации. Контроль за состоянием окружающей среды или оборудования также рассматривается как элемент межоперационного контроля;

24) "вспомогательное вещество" - фармакологически не активное вещество органической или неорганической природы, которое используют в процессе производства и изготовления готового лекарственного средства для придания необходимых физико-химических свойств;

25) "вторичная изоляция" - система изоляции, препятствующая проникновению биологических агентов во внешнюю окружающую среду или в другие производственные зоны (включает использование помещений со специальными устройствами подготовки воздуха, воздушных шлюзов и/или стерилизаторов для перемещения материалов наружу и обеспечения безопасности технологических операций);

26) "выпуск по параметрам" - система выпуска, которая, базируясь на информации, собранной в процессе производства, и на основании соответствия конкретным требованиям надлежащей производственной практики в части, касающейся выпуска по параметрам, предоставляет гарантии того, что эта продукция обладает требуемым качеством;

27) "гарантия качества" - совокупность систематических и планомерных действий, обеспечивающих соответствие проведения исследования надлежащей лабораторной практике;

28) "генерический препарат" - это препарат, содержащий то же действующее вещество в той же дозе и лекарственной форме и обладающий таким же терапевтическим действием, эффективностью и условиями производства GMP, что и оригинальный препарат;

29) "главный план" - система распределения и планирования ресурсов при проведении доклинических (неклинических) исследований;

30) "главный банк клеток" - клеточная культура (полностью охарактеризованная), распределенная по контейнерам в результате единственной операции, обработанная для обеспечения полной однородности и сохраняемая в условиях, обеспечивающих стабильность;

31) "главный банк посевных культур" - культура микроорганизмов, распределенная по контейнерам из одного нерасфасованного средства в результате единственной операции таким образом, чтобы обеспечивались однородность и стабильность и предупреждалась контаминация;

32) "государственная регистрация лекарственных средств" - система допуска лекарственных средств к медицинскому применению на территории Кыргызской Республики на основании экспертной оценки регистрационного досье и оценки результатов проведенных испытаний представленных образцов заявленного лекарственного средства на соответствие требованиям качества, эффективности и безопасности для человека;

33) "государственная перерегистрация лекарственных средств" - процедура, проводимая с целью продления разрешения к медицинскому

применению лекарственного средства на территории Кыргызской Республики на основании оценки рисков при применении лекарственных средств с определенной периодичностью и данных фармакологического надзора;

34) "готовая продукция" - продукция, которая прошла все стадии технологического процесса, включая упаковку и маркировку, предназначенные для реализации;

35) "диагностическое тестирование" - экспресс-диагностика функциональных, физических параметров здоровья человека;

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

37) "доклиническое исследование" - химическое, физическое, биологическое, микробиологическое, фармакологическое, токсикологическое и любое другое экспериментальное исследование, проводимое с целью получения научными методами оценок и доказательств эффективности и безопасности лекарственного препарата, не включающее экспериментов на человеке;

38) "дистрибьютор (оптовая организация, поставщик)" - это юридическое лицо, которое осуществляет закупку продукции у продавца или производителя и организовывает последующую ее реализацию в сеть аптечных учреждений на основании договора, при условии соблюдения региональной, эксклюзивной и ценовой политики продавца или производителя этой продукции;

39) "договор (контракт) в дистрибьюторской практике" - письменное, датированное, подписанное соглашение между двумя или более сторонами, определяющее права и обязанности, условия поставки, транспортирования, обеспечения качества товаров и услуг, оплаты и другие вопросы, касающиеся надлежащего выполнения правил дистрибьюции;

40) "документация в дистрибьюторской практике" - совокупность документов, подтверждающих операции, проводимые дистрибьютором по закупу, хранению, ввозу, вывозу, реализации, отзыву, возврату, уничтожению продукции, и позволяющих проследить движение продукции от закупа до реализации и/или уничтожения;

41) "документация при проведении доклинических и клинических исследований" - записи в любой форме описывающие, либо регистрирующие методы, организацию и/или результаты доклинического (неклинического) и клинического исследования, факторы, влияющие на исследование и принятые меры;

42) "желтая карта (карта-сообщение о побочной реакции или отсутствии эффективности лекарственного средства при медицинском применении)" - форма, по которой врачи всех организаций здравоохранения независимо от формы собственности и фармацевтические работники сообщают о любых случаях побочных реакций лекарственных средств;

43) "заявитель" - юридическое или физическое лицо, подавшее заявление на государственную регистрацию/перерегистрацию и

подтверждение соответствия лекарственного средства в Кыргызской Республике;

44) "идентификация животных" - процедура опознания животных по документированным индивидуальным признакам;

45) "индивидуальная карта испытуемого" - печатный, электронный или оптический документ, предназначенный для внесения в него информации по каждому испытуемому, предусмотренной протоколом клинического исследования;

46) "инспектирование" - процедура официальной проверки с целью оценки полученных данных и качества проведения доклинического (неклинического) и клинического исследования, материальной и клинической базы и документов уполномоченным государственным органом Кыргызской Республики в области здравоохранения в сфере обращения лекарственных средств с привлечением специалистов организации, проводящей экспертизу на предмет безопасности, эффективности и качества лекарственных средств;

47) "информированное согласие испытуемого" - добровольное, письменное согласие испытуемого на участие в клиническом исследовании после ознакомления со всеми особенностями данного исследования в объеме, предусмотренном законодательством;

48) "информация, которая идентифицирует случай побочной реакции лекарственного средства" - сведения об источнике получения информации, подозреваемом лекарственном средстве, пациенте, описание побочной реакции;

49) "изготовление или технологический процесс" - все операции, связанные с изготовлением лекарственного средства, начиная с получения сырья, затем обработки и упаковки и завершая получением готовой продукции;

50) "изменения, вносимые в регистрационное досье" - изменения или дополнения, которые могут иметь место в период действия регистрационного свидетельства, предложенные заявителем, касающиеся зарегистрированного лекарственного средства;

51) "инструкция по применению" - официально утвержденная инструкция, прилагаемая в единицу упаковки лекарственного препарата, предназначенная для специалиста и содержащая информацию, необходимую для правильного применения лекарственного препарата;

52) "исследуемый" - пациент, который принимает участие в клиническом исследовании или в составе группы, которой назначают исследуемое лекарственное средство, или в составе группы, которой назначают препарат сравнения;

53) "исследователь" - физическое лицо, непосредственно проводящее доклинические (неклинические) и клинические исследования;

54) "исследуемое лекарственное средство" - лекарственная форма активной субстанции или плацебо, которая определяется или используется для сравнения в клинических испытаниях или для получения дополнительной информации о зарегистрированной форме лекарственного средства;

55) "исследуемый препарат" - лекарственная форма активного

вещества или плацебо, изучаемого или используемого для контроля в клиническом исследовании, в том числе лекарственный препарат, разрешенный к медицинскому применению, в случае если способ его применения отличается от утвержденного; при его использовании по новому показанию или для получения дополнительной информации по утвержденному показанию;

56) "исследование "случай-контроль" - вид фармакоэпидемиологического исследования, которое проводится на двух группах пациентов, в одной из которых присутствуют конкретные ятрогенные заболевания или побочные реакции, а в другой - нет подобных заболеваний или побочных реакций, с целью выявления кумулятивных эффектов при продолжительном применении лекарственных средств и серьезных побочных реакций;

57) "исследовательская лаборатория" - лаборатория, определяемая уполномоченным государственным органом Кыргызской Республики в области здравоохранения в сфере обращения лекарственных средств для проведения доклинических (неклинических) исследований на основании рекомендации организации, осуществляющей экспертизу на предмет соответствия лаборатории требованиям настоящего Регламента при проведении исследований по безопасности, эффективности и качеству лекарственных средств, фактическое место проведения доклинического (неклинического) исследования;

58) "исследуемый материал" - биологически активное вещество, лекарственное средство и приравненная к ним продукция, подвергающиеся доклиническому (неклиническому) исследованию;

59) "исследование по безопасности" лекарственного средства, разрешенного к медицинскому применению, - фармакоэпидемиологическое или клиническое исследование, которое проводится с целью оценки безопасности зарегистрированного лекарственного средства;

60) "исходные данные" - информация, содержащаяся в первичной документации, описывающая результаты наблюдений и другой деятельности, позволяющая воссоздать картину доклинического (неклинического) и клинического исследования и оценить ее;

61) "исходное сырье" - любое вещество определенного качества, используемое при производстве лекарственного средства, за исключением упаковочных материалов;

62) "карантин" - статус исходного сырья, упаковочных материалов, промежуточной, нерасфасованной или готовой продукции, изолированных физически или другими эффективными способами, до принятия решения об их реализации, отбраковке или переработке;

63) "калибровка" - ряд операций, проводимых при определенных условиях, посредством которых устанавливают соотношение между показаниями прибора или системы измерения, регистрации и контроля или значениями, полученными при физическом измерении, и соответствующими известными величинами эталонов; должны быть установлены пределы погрешностей средств измерений;

64) "качество лекарственного средства" - совокупность свойств, придающих лекарственному средству способность удовлетворять потребителей согласно своему назначению и отвечать требованиям,

установленным нормативным документом;

65) "клиническое исследование" - любое исследование при участии человека как исследуемого, предназначенное для выявления или подтверждения клинических, фармакологических и/или других фармакодинамических эффектов одного или нескольких исследуемых лекарственных средств, и/или выявление побочных реакций на один или несколько исследуемых лекарственных средств, и/или для изучения всасывания, распределения, метаболизма и выведения одного или нескольких лекарственных средств с целью подтверждения его (их) безопасности и/или эффективности;

66) "клиническая база" - место непосредственного проведения клинического испытания;

67) "когортное исследование" - вид фармакоэпидемиологического исследования, при проведении которого в течение определенного периода времени ведется наблюдение за двумя подобранными большими группами больных, одна из которых получает исследуемый препарат, а другая - его не получает, с целью выявления побочных реакций;

68) "код испытуемого" - уникальный идентификатор, присваиваемый исследователем каждому испытуемому для обеспечения его анонимности и используемый вместо фамилии испытуемого в отчетах по клиническому исследованию;

69) "координационный комитет" - орган, образуемый по инициативе организации-разработчика с целью координации проведения многоцентрового клинического исследования;

70) "контаминация лекарственных средств в дистрибьюторской практике" - смешение нескольких видов, разных серий/партий лекарственных средств или подмена одного вида продукции другими при хранении, транспортировании;

71) "контаминация" - попадание в лекарственное средство какой-либо примеси (радиоактивного или токсичного вещества, другого вида или штамма микроорганизмов), приводящее к изменению свойств лекарственных средств;

72) "контроль в процессе производства (производственный контроль)" - проверки, осуществляемые во время технологического процесса в целях контроля и при необходимости регулирования процесса, чтобы обеспечить соответствие продукции нормативным документам (фармакопейным статьям, спецификациям и др;); контроль окружающей среды или оборудования может также рассматриваться как часть контроля в процессе производства;

73) "конфиденциальная регистрационная информация" - научно-техническая информация, содержащаяся в заявлении на государственную регистрацию/перерегистрацию лекарственного средства и заявлении о внесении изменений в регистрационное досье на протяжении действия регистрационного свидетельства (за исключением информации, которая является общедоступной, в частности, о торговом названии лекарственного средства, составе действующих веществ, силе действия, которые приводятся на упаковке, в информации о заявителе и/или производителе лекарственного средства, инструкции по медицинскому применению или листке-вкладыше, в информации об

опасных свойствах лекарственного средства, которые могут нанести вред пациенту во время применения);

74) "лекарственное растительное сырье" - свежие или высушенные цельные лекарственные растения или их части, используемые для производства лекарственных веществ, производства и изготовления лекарственных средств, а также для оптовой и розничной реализации;

75) "листок-вкладыш" - официально утвержденная инструкция, прилагаемая в единицу упаковки лекарственного препарата, предназначенная для пациента и содержащая информацию, необходимую для правильного самостоятельного применения лекарственного препарата;

76) "международное непатентованное наименование" - укороченное научное наименование лекарственного средства на основе его активного ингредиента;

77) "медицинский представитель" - лицо, представляющее фармацевтическую компанию, задачей которого является: донести до врачей и фармацевтов максимально полную информацию о предлагаемой продукции, обеспечить наличие широкого ассортимента лекарственных препаратов компании в аптеках и на региональном складе дистрибьюторской фирмы, инициировать значительный объем продаж лекарственных средств;

78) "монитор" - юридическое или физическое лицо, назначаемое спонсором, контролирующее проведение доклинического и клинического исследования в соответствии с протоколом;

79) "многоцентровое клиническое исследование" - клиническое исследование, проводимое по единому протоколу более чем в одном исследовательском центре;

80) "мета-анализ" - метод получения информации о побочных реакциях лекарственных средств, при котором используется статистический анализ для интеграции данных нескольких независимых исследований с целью мониторинга лекарственных средств и побочных реакций, в частности тех, которые возникают через продолжительный период времени;

81) "международная дата рождения лекарственного средства" - дата выдачи заявителю первой лицензии на продажу лекарственного средства в любой стране мира;

82) "мониторинг рецептов" - метод получения информации о побочных реакциях лекарственных средств, основанный на учете назначений препарата, когда за установленный период времени определяется количество зарегистрированных побочных реакций и количество больных, применявших препарат, который позволяет выявить взаимосвязь между побочной реакцией и применением лекарственного средства с помощью учета выписанных рецептов;

83) "мониторинг стационара(ов)" - метод получения информации о побочных реакциях лекарственных средств, который позволяет определить частоту побочных реакций и выявить особенности взаимодействия лекарственных средств у больных одного или нескольких стационаров, когда в течение определенного периода времени под контролем находятся все больные стационара(ов),

учитываются все лекарственные средства, которые назначаются, и все подозреваемые побочные реакции, которые возникают;

84) "надлежащая клиническая практика (Good Clinical Practice, GCP)" - правила планирования, проведения, мониторинга, аудита и документального оформления клинических исследований, а также обработки и представления их результатов;

85) "надлежащая лабораторная практика (Good Laboratory Practice, GLP)" - правила организации процесса и условий, при которых планируются, выполняются, контролируются доклинические исследования, регистрируются, сохраняются и документально оформляются их данные;

86) "надлежащая практика оптовой торговли (Good Distribution Practice, GDP)" - правила обеспечения сохранности лекарственных средств в сфере оптовой торговли;

87) "надлежащая производственная практика (Good Manufacturing Practice, GMP)" - правила организации производства и контроля качества лекарственных средств на промышленном предприятии;

88) "надлежащая практика хранения (Good Storage Practice, GSP)" правила организации хранения лекарственных средств;

89) "надлежащая фармацевтическая (аптечная) практика (Good Pharmaceutical Practice, GPP)" - правила организации фармацевтической деятельности с целью обеспечения надлежащего качества фармацевтических услуг, оказываемых аптечными работниками населению Кыргызской Республики;

90) "надлежащая оценка потенциальных рисков" - систематический процесс идентификации, оценки и контроля возможных рисков, связанных с качеством разработки лекарственного средства, вероятностей появления ущерба и степени его тяжести для жизни и здоровья человека и/или животного при проведении доклинических и клинических исследований и направленный на их снижение;

91) "недоброкачественные лекарственные средства" - лекарственные средства, не пригодные к применению вследствие несоответствия требованиям, установленным нормативным документом;

92) "нежелательные явления" - любые жалобы или симптомы заболевания (в том числе патологические изменения лабораторных показателей), выявленные у больного или испытуемого, которые связаны по времени с использованием исследуемого лекарственного препарата, независимо от наличия причинной связи с его применением;

93) "неинтервенционное исследование" - исследование, в котором лекарственные средства назначаются обычным способом в соответствии с условиями, указанными в регистрационном досье. Привлечение пациента в группу с определенным методом лечения в протоколе исследования заранее не предусмотрено, а назначение лекарственного средства диктуется современной практикой и не зависит от решения включить пациента в испытание. Не применяют дополнительных диагностических или мониторинговых процедур по отношению к пациентам, а для анализа собранных данных используют эпидемиологические методы;

94) "непредвиденная побочная реакция" - побочная реакция,

характер или тяжесть которой не согласовывается с имеющейся информацией о лекарственном средстве (например, с брошюрой исследователя для незарегистрированного лекарственного средства или с листком-вкладышем/инструкцией для медицинского применения для зарегистрированного лекарственного средства);

95) "новое лекарственное средство" - лекарственное средство, которое впервые регистрируется в Кыргызской Республике и создано с использованием новой субстанции или является новой комбинацией известных субстанций;

96) "номер серии" - характерная комбинация цифр и/или букв, при помощи которой можно идентифицировать серию на этикетках, в протоколах серии, сертификатах качества и т.д.;

97) "нормативный документ" - документ, устанавливающий нормы, характеристики, методы контроля к лекарственным средствам;

98) "ответственное лицо за качество" - лицо, ответственное за обеспечение качества при осуществлении деятельности организации;

99) "отсутствие эффективности лекарственного средства" - отсутствие благоприятного лечебного действия препарата на течение и продолжительность заболевания;

100) "организация оптовой реализации" - юридическое лицо, осуществляющее ввоз, оптовую реализацию и хранение лекарственных средств;

101) "обращение лекарственных средств" - обобщенное понятие деятельности, включающее разработку, доклиническое и клиническое исследования, производство, изготовление, хранение, упаковку, ввоз на территорию Кыргызской Республики, вывоз с территории Кыргызской Республики, перевозку, государственную регистрацию, стандартизацию и контроль качества, продажу, маркировку, рекламу, применение лекарственных средств, уничтожение лекарственных средств, пришедших в негодность, или лекарственных средств с истекшим сроком годности и иные действия в сфере обращения лекарственных средств;

102) "обеспечение качества лекарственных средств" - совокупность всех организационных мероприятий, предпринятых в целях удовлетворения требованиям качества лекарственных средств в соответствии с их назначением;

103) "обеспечение соответствия клинического исследования" - совокупность систематически проводимых процедур, обеспечивающих проведение клинических исследований, регистрации и обобщения полученных данных в соответствии с Правилами надлежащей клинической практики и законодательством Кыргызской Республики;

104) "определенная побочная реакция" - неблагоприятное клиническое проявление, включающее также изменения лабораторных показателей, которое возникает во время применения лекарственного средства, но не может быть объяснено наличием существующих заболеваний и влиянием других факторов и химических веществ. Проявление регрессирует после отмены лекарственного средства и возникает при его повторном назначении (если повторное назначение лекарственного средства возможно);

105) "отзыв" - действие, направленное на изъятие лекарственных

средств ненадлежащего качества от организаций, которым они были реализованы;

106) "отчет о доклиническом (неклиническом) исследовании" - документ, содержащий результаты доклинического (неклинического) исследования и их анализ в соответствии с требованиями настоящего Регламента;

107) "отчет о клиническом исследовании" - представленные в письменном виде результаты клинического исследования лекарственного средства, включающие описание клинических, статистических методов, а также анализ полученных данных в наглядном виде;

108) "отчет о случаях побочных реакций при медицинском применении лекарственных средств в лечебных организациях" - ежегодный отчет обо всех случаях побочных реакций лекарственных средств, который составляют и подают все лечебно-профилактические организации здравоохранения независимо от формы собственности;

109) "отчет об исследовании безопасности лекарственного средства, разрешенного к медицинскому применению" - предоставленные в письменной форме результаты исследования безопасности лекарственного средства, разрешенного к медицинскому применению, и их анализ;

110) "периодически обновляемый отчет по безопасности (PSUR)" письменный отчет, который содержит регулярно обновляемую информацию по безопасности лекарственного средства, разрешенного к медицинскому применению, который составляется с определенной периодичностью в порядке, установленном законодательством Кыргызской Республики;

111) "первичные документы" - исходящие документы, данные и записи (например, истории болезни, амбулаторные карты, лабораторные записи, служебные записки, дневники исследуемых или опросники, журналы выдачи лекарственных средств, распечатки приборов, верифицированные и заверенные копии или расшифровки фонограмм, фотографические негативы, микропленки или магнитные носители, рентгеновские снимки, административные документы, записи, хранящиеся в аптеке, лаборатории и в отделении инструментальной диагностики лечебно-профилактических организаций, которые принимают участие в исследовании);

112) "периодически обновляемый отчет по безопасности лекарственного средства, разрешенного к медицинскому применению" - письменный отчет, который содержит регулярно обновляемую информацию по безопасности лекарственного средства;

113) "подозреваемое лекарственное средство" - лекарственное средство, при назначении которого существует причинно-следственная связь между клиническими проявлениями любой побочной реакции и его медицинским применением;

114) "подрядная исследовательская лаборатория" - юридическое лицо, выполняющее в рамках договора со спонсором одну или несколько функций, связанных с проведением доклинического (неклинического) исследования;

115) "польза" - совокупность степеней положительного влияния

лекарственного средства на уменьшение тяжести течения или снижение выраженности симптомов заболевания и интенсивности положительной фармакологической реакции на введение лекарственного средства и ее продолжительности;

116) "поправка к протоколу" - письменное внесение изменений или формальное разъяснение текста протокола доклинического (неклинического) исследования, подписанное спонсором и исследователем и утвержденное руководителем исследования;

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

118) "побочные эффекты лекарственного средства" - отрицательные реакции, в том числе непредвиденные, связанные с введением любой дозы незарегистрированного лекарственного препарата или обычных доз, используемых с целью профилактики, диагностики или лечения, зарегистрированного лекарственного препарата;

119) "побочная реакция" - любая нежелательная отрицательная реакция, которая возникает при применении лекарственных средств в обычных дозах, рекомендованных для профилактики, диагностики и лечения заболеваний, или с целью модификации физиологических функций организма;

120) "побочная реакция, которая не подлежит классификации" - сообщение о побочной реакции нельзя оценить из-за недостаточной информации о побочной реакции или она противоречива;

121) "повышенная чувствительность" - аллергическая или другая нежелательная иммунологическая реакция на введение лекарственного средства или химического вещества;

122) "предвиденная побочная реакция" - побочная реакция, характер или тяжесть которой согласовывается с имеющейся информацией о лекарственном средстве (например, с брошюрой исследователя для незарегистрированного лекарственного средства или с листком-вкладышем/инструкцией по применению для зарегистрированного лекарственного средства);

123) "препарат сравнения" - исследуемый или коммерческий лекарственный препарат (положительный контроль) или плацебо, используемый для сравнения в клиническом исследовании;

124) "причинно-следственная связь между клиническими проявлениями любой побочной реакции и медицинским применением лекарственного средства" - степень, которая определяется по определенным критериям и указывает на взаимосвязанность реакции, которая наблюдается, с применением лекарственного средства;

125) "производство" - серийное изготовление (получение) лекарственных средств в соответствии с правилами организации производства, контроля качества и хранения с целью последующей реализации предприятием-производителем лекарственных средств;

126) "протокол" - документ, содержащий основные задачи, методологию, процедуры, статистические аспекты, организацию и

планирование ресурсов доклинического (неклинического) и клинического исследования, а также ранее полученные данные относительно лекарственного средства;

127) "протокол исследования безопасности лекарственного средства, разрешенного к медицинскому применению" - документ, который описывает задачи, методологию, процедуры, статистические аспекты и организацию исследования безопасности лекарственного средства, разрешенного к медицинскому применению, а также, как правило, ранее полученные данные об исследуемом лекарственном средстве и обоснование исследования;

128) "прямой доступ" - разрешение на изучение, анализ, проверку и копирование какой-либо документации и отчетов клинического исследования;

129) "производитель лекарственного средства" - юридическое лицо, которое осуществляет хотя бы один из этапов производства лекарственного средства, включая упаковку;

130) "производственная рецептура" - документ или ряд документов, в которых установлены все виды исходного сырья с указанием их количества и упаковочные материалы вместе с описанием методик и требуемых мер предосторожности для производства определенного количества готовой продукции, а также технологические инструкции, включая контроль в процессе производства;

131) "продвижение лекарственных средств на рынок" - комплекс мероприятий рекламно-информационного и мотивационного характера, осуществляемых фармацевтическими компаниями с целью стимулирования назначения лекарственных средств, их предложения, продажи и/или использования;

132) "промежуточная продукция" - частично обработанная продукция, которая должна пройти последующие стадии технологического процесса прежде, чем она станет готовой продукцией;

133) "протоколы серии" - документы, связанные с производством серии нерасфасованной или готовой продукции, содержащие историю каждой серии продукции и все обстоятельства, имеющие отношение к качеству готовой продукции;

134) "рабочий банк клеток" - клеточная культура, полученная из главного банка клеток и используемая для подготовки производственных клеточных культур;

135) "рабочий банк посевных культур" - культура микроорганизмов, полученная из главного банка посевных культур и соответствующая своему назначению в производстве;

136) "разработка новых лекарственных средств" - научный поиск новых фармакологически активных веществ, с последующим изучением фармакологических свойств перспективных субстанций, готовых лекарственных форм на предмет их эффективности и безопасности;

137) "рандомизация" - процесс случайного распределения испытуемых по опытным и контрольным группам при клинических исследованиях и процесс отбора тест-систем методом случайной выборки при доклинических исследованиях, позволяющий свести к

минимуму систематическую ошибку и предвзятость;

138) "рациональное использование лекарственных препаратов" - применение лекарственных средств в соответствии с клинической необходимостью в дозах, отвечающих индивидуальным особенностям, в течение адекватного периода времени, и по самой низкой цене для пациента и общества;

139) "регистрационное удостоверение (свидетельство о государственной регистрации)" - документ установленного образца, который является разрешением для медицинского применения лекарственного средства в Кыргызской Республике и выдается заявителю;

140) "регистрационные материалы (регистрационное досье)" - комплект документов, представляемых заявителем, содержащий полный набор сведений о лекарственном средстве, экспертиза которых дает возможность сделать выводы об эффективности, безопасности и качестве лекарственного средства с целью рекомендации его к государственной регистрации/перерегистрации;

141) "регистрационный номер" - кодовое обозначение, которое присваивается лекарственному средству при государственной регистрации, под которым оно вносится в Государственный реестр лекарственных средств и сохраняется за лекарственным средством неизменно в течение всего периода пребывания лекарственного средства на фармацевтическом рынке Кыргызской Республики;

142) "рекламация" - претензия, жалоба потребителя поставщику по поводу ненадлежащего качества лекарственных средств и/или невыполнения обязательств, требующая возмещения или принятия соответствующих мер;

143) "репродуктивная токсичность" - токсическое действие исследуемого материала на органы воспроизводства;

144) "резюме исследователя" - документ, подтверждающий образование, профессиональную подготовку и опыт исследователя;

145) "риск" - совокупность данных, подтвержденных причинно-следственной связью, в отношении развития побочной реакции лекарственного средства вследствие проявления опасных свойств лекарственного средства и опасных факторов в когортном исследовании, которое применяло лекарственное средство;

146) "самоинспекция" - процесс оценки компетентным лицом (несколькими лицами) организации на соответствие выполнения требований к осуществляемой деятельности, установленным законодательством Кыргызской Республики;

147) "сбор" - смесь нескольких видов резаного или крупноизмельченного растительного сырья (кроме сильнодействующих растений), иногда с добавлением солей и эфирных масел;

148) "серия" - определенное количество готового лекарственного средства, полученное в одном технологическом процессе или в ряде последовательных технологических процессов при обработке определенного количества исходного сырья, упаковочных материалов или полусредств, имеющих одинаковые показатели качества в государственном стандарте качества. При непрерывном производстве

серия должна соответствовать определенной части продукции, которая характеризуется предполагаемой однородностью;

149) "серьезная побочная реакция" - любое неблагоприятное клиническое проявление при применении лекарственного средства (независимо от дозирования), которое приводит к смерти, представляет угрозу жизни, требует госпитализации или увеличения срока госпитализации, приводит к продолжительной или значительной нетрудоспособности или инвалидности, или является врожденной аномалией, или недостатком развития;

150) "система банков клеток" - система, при которой последовательные серии продукции производятся из клеточных культур, принадлежащих к одному главному банку клеток (полностью характеризуемому идентичностью и отсутствием загрязнений);

151) "система банков посевных культур" - система, согласно которой годные серии средства производятся из одного главного банка посевных культур при определенном количестве пересевов (пассажей);

152) "система качества в дистрибьюторской практике" - комплекс мероприятий, направленный на поддержание качества лекарственных средств на этапе их реализации, включающий специальные требования к транспортировке, персоналу, документации, помещениям, условиям хранения, оборудованию и осуществлению поставок;

153) "склад временного хранения лекарственных средств" - специально выделенные и обустроенные для этих целей помещения, приспособленные для временного хранения лекарственных средств на время таможенного контроля, с обязательным соблюдением всех условий по их хранению;

154) "слепой" метод исследования" - способ проведения клинического исследования, при котором одной или более участвующим в исследовании сторонам неизвестно, какой из исследуемых препаратов назначен испытуемому;

155) "сомнительная побочная реакция" - неблагоприятное клиническое проявление, включающее также изменение лабораторных показателей, которое возникает при отсутствии четкой связи по времени с применением лекарственного средства. Существуют другие факторы (лекарственные средства, заболевания, химические вещества), которые также могут быть причиной возникновения побочной реакции;

156) "сообщение о побочной реакции или отсутствии эффективности лекарственного средства при медицинском применении" - форма, по которой производитель/заявитель сообщает о любых серьезных побочных реакциях или отсутствии эффективности при медицинском применении лекарственного средства его производства;

157) "соотношение "риск/польза" - соотношение количественной и качественной оценки выявленных факторов положительного влияния лекарственного средства на серьезность и тяжесть течения заболевания у больных и проявлений известных опасных свойств лекарственного средства при его медицинском применении, которые ухудшают течение заболевания или являются причиной развития новых вредных влияний лекарственного средства на организм и качество жизни больного;

158) "спецификация" - нормативный документ, подробно описывающий требования, которым должны соответствовать продукция или сырье и материалы, используемые или получаемые в процессе производства;

159) "спецификация на исследуемый материал" - документ, устанавливающий требования к исследуемому материалу;

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

161) "спонсор" - физическое или юридическое лицо, являющееся инициатором доклинического (неклинического) и/или клинического исследования лекарственного средства, несущее ответственность за его финансирование;

162) "срочное сообщение" - это сообщение о случае серьезной (предвиденной или непредвиденной) побочной реакции лекарственного средства, который случился на территории Кыргызской Республики, следствием которого явилась смерть пациента;

163) "стандартная рабочая методика" - утвержденная письменная методика, излагающая инструкции по осуществлению работ, необязательно специфичных для данного препарата или вещества, а имеющих общий характер (например, эксплуатация, техническое обслуживание и очистка оборудования, валидация, уборка помещений, контроль окружающей среды, отбор проб и инспектирование);

164) "стандартные операционные процедуры (СОП)" - подробные письменные инструкции, обеспечивающие единообразие определенных функций;

165) "техническая документация на оборудование" - документ, устанавливающий требования к оборудованию;

166) "тератогенность" - способность исследуемого материала вызывать пороки развития и отклонения от нормы у плода;

167) "тест-системы" - животные, растения, органы, клетки, вещества или действующее аналитическое оборудование, используемые для проведения доклинических исследований;

168) "товары аптечного ассортимента" - продукция промышленного производства, предназначенная для лечебных, лечебно-профилактических, лечебно-диагностических и оздоровительных целей, распространяемая преимущественно аптечными учреждениями;

169) "товарная номенклатура внешнеэкономической деятельности (далее ТН ВЭД)" - система классификации товаров, использующая систему кодирования для обозначения товаров и групп однородных товаров;

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

171) "токсичность пери/постнатальная" - мера вредного воздействия на организм плода или новорожденного при однократном или многократном введении исследуемого материала;

172) "токсичность подострая" - мера вредного воздействия на организм подопытного животного при многократном (до 6 месяцев) введении исследуемого материала в терапевтическом диапазоне доз;

173) "токсичность хроническая" - мера вредного воздействия на организм подопытного животного при многократном (до 12 месяцев) введении исследуемого материала в терапевтическом диапазоне доз;

174) "токсикокинетика" - фармакокинетическое изучение процессов всасывания, распределения, превращения, выделения исследуемого материала в токсических дозах;

175) "условная побочная реакция" - неблагоприятное клиническое проявление, а также изменения лабораторных показателей, которые трудно оценить. Необходимо получить дополнительные данные для оценки или эти полученные данные в настоящее время анализируются;

176) "фальсифицированное лекарственное средство" - фармацевтический продукт, который преднамеренно и обманным образом снабжен ложной маркировкой в отношении его подлинности и/или источника происхождения. Фальсификация может относиться как к фирменным (торговое наименование), так и к генерическим лекарственным препаратам. Фальсификация может включать в себя продукт с надлежащими ингредиентами или с неправильными ингредиентами, без активных ингредиентов, с недостаточным количеством активного ингредиента или с поддельной упаковкой;

177) "фармакологический надзор" - государственная система выявления, сбора, анализа и научной оценки информации о побочных реакциях лекарственных средств, зарегистрированных в Кыргызской Республике, при их медицинском применении с целью принятия соответствующих регуляторных решений относительно соотношения пользы и риска их применения;

178) "фармакодинамика" - совокупность эффектов, вызываемых лекарственным веществом, а также механизмы его действия;

179) "фармакокинетика" - пути поступления, распределение и метаболизм лекарственных веществ в организме, а также их выведение;

180) "фармакопейная статья" - государственный нормативный документ, содержащий перечень показателей и методов контроля качества лекарственного средства;

181) "фармакологическая активность" - способность биологически активного вещества изменять физиологические параметры организма подопытного животного при многократном или однократном введении исследуемого материала;

182) "фармацевтическая услуга" - сфера деятельности аптечного учреждения, в которой удовлетворяется конкретная потребность пациента или медицинской организации.

Примечание: В зависимости от содержания, фармацевтические услуги подразделяются на основные: отпуск контролируемых лекарственных препаратов, отпуск лекарственных средств по рецептам и без рецепта врачей, по требованиям медицинских организаций, отпуск товаров аптечного ассортимента, экстемпоральное изготовление лекарственных форм, контроль их качества, хранение; дополнительные: справочное, информационное, консультационное обслуживание населения и медицинских работников, работа по приему заказов на товары аптечного ассортимента по телефону, доставка лекарственных средств и товаров аптечного ассортимента на дом, прокат предметов ухода за

больными, услуги фитобара, самообслуживание;

183) "фармакоэпидемиологическое исследование" - исследование эффективности и/или безопасности медицинского применения лекарственного средства, направленное на выявление или подтверждение его клинических, токсикологических, фармакодинамических и/или фармакокинетических свойств, присущих ему побочных реакций и взаимодействия с другими лекарственными средствами, которое может проводиться как неинтервенционное исследование;

184) "фармацевтическое досье" - конфиденциальный документ, оформленный с письменного согласия пациента, в котором отражена полная информация о пациенте: состояние здоровья, выявленные побочные действия, консультации, назначения и рекомендации врачей и фармацевтов по фармакотерапии, проведение фармакотерапии и ее результаты;

185) "фетотоксичность" - повреждающее действие исследуемого материала на плод в период становления и развития функций, которые обусловливают адаптацию организма к условиям внешней среды в поздние сроки беременности;

186) "фототоксичность" - повреждающее действие исследуемого материала на кожные покровы;

187) "частота случаев побочной реакции лекарственного средства" соотношение количества пациентов, у которых в определенное время возникла побочная реакция при применении лекарственного средства к количеству пациентов, которые в определенное время применяли это лекарственное средство, выраженное в процентах;

188) "чистая зона" - зона, в которой контролируется окружающая среда на контаминацию частицами и микроорганизмами, построенная и эксплуатируемая таким образом, чтобы предотвратить или уменьшить проникновение, образование и сохранение контаминантов внутри зоны;

189) "экспертиза изменений" - это экспертиза материалов на лекарственное средство, результатом которой является решение о внесении изменений или дополнений в регистрационные документы на лекарственное средство или о его новой регистрации в установленном порядке;

190) "экспертиза регистрационного досье на лекарственное средство" - это проверка, анализ и специализированная оценка материалов на лекарственное средство с целью подготовки мотивированных выводов для принятия решения о его государственной регистрации/перерегистрации или об отказе в государственной регистрации/перерегистрации лекарственного средства;

191) "эмбриотоксичность" - способность исследуемого материала вызывать гибель плода;

192) "этика" - правильное в моральном отношении поведение, в том числе правдивость и честность;

193) "этические критерии" - общечеловеческие принципы и нормы поведения, которые могут быть адаптированы к национальной ситуации, т.е. положению в экономике, культуре, социальной жизни, образованию, местным законам, характеру заболеваемости, традициям в

медицине и уровню развития системы здравоохранения;

194) "этический совет" - совет, функционирующий при уполномоченном государственном органе Кыргызской Республики в области здравоохранения в сфере обращения лекарственных средств и учреждениях здравоохранения для защиты прав, достоинства, здоровья и гарантии безопасности пациентов при проведении биомедицинских исследований;

195) "эффективность лекарственных средств" - характеристика степени положительного влияния лекарственных средств на течение болезни.

Глава 2
Область применения Технического регламента в сфере обращения лекарственных средств

4. Объектами регулирования настоящего Регламента являются:

1) лекарственные средства, выпускаемые в обращение на территории Кыргызской Республики;

2) процессы разработки и исследования, производства, изготовления, хранения, транспортировки, реализации и утилизации лекарственных средств.

5. Требования и положения настоящего Регламента не распространяются на:

- лекарственные средства, используемые в ветеринарии;
- радионуклиды в форме изолированных источников;
- цельную кровь, плазму или клетки крови человеческого происхождения;
- генетически модифицированные лекарственные средства;
- средства обеспечения промышленной безопасности, пожарной безопасности, взрывобезопасности, химической безопасности и безопасности других видов при производстве лекарственных средств, требования к которым приведены в законодательстве Кыргызской Республики.

6. Виды продукции, подпадающие под действие настоящего Регламента и их коды по классификатору ТН ВЭД, указаны в приложении 1 к настоящему Регламенту.

7. Настоящий Регламент устанавливает:

1) требования к обеспечению безопасности лекарственных средств при разработке, доклинических и клинических исследованиях, в процессе производства, изготовления, хранения, транспортирования, розничной и оптовой реализации и утилизации;

2) правила идентификации лекарственных средств для целей применения настоящего Регламента;

3) формы оценки соответствия лекарственных средств требованиям настоящего Регламента и их предельные сроки.

8. Особенности обращения лекарственных средств, содержащих наркотические средства, психотропные вещества и прекурсоры, подлежащие контролю на территории Кыргызской Республики, регулируются законодательством Кыргызской Республики в сфере

обращения наркотических средств, психотропных веществ и прекурсоров.

9. Настоящий Регламент не преследует целей по обеспечению экономических интересов Кыргызской Республики либо отдельных субъектов (групп субъектов) сферы обращения лекарственных средств, с обеспечением доступности лекарственных средств и с организацией обеспечения населения лекарственными средствами.

10. Положения иных нормативных правовых актов Кыргызской Республики, касающиеся сферы применения настоящего Регламента, применяются в части, не противоречащей настоящему Регламенту. Установление иных требований в отношении предмета регулирования настоящего Регламента возможно только путем внесения изменений и дополнений в настоящий Регламент.

11. Если вступившим в установленном законом порядке в силу международным договором, участником которого является Кыргызская Республика, установлены иные правила, чем те, которые предусмотрены настоящим Регламентом, применяются правила международного договора.

12. Безопасность лекарственных средств на всех этапах жизненного цикла подтверждается:

- идентификацией лекарственных средств;
- идентификацией опасности лекарственных средств.

13. Идентификация лекарственных средств производится путем установления:

- тождественности наименования лекарственного средства;
- размера партии;
- данных сертификационных испытаний;
- тождественности свойств (физических, химических, биологических и иных) и методов их измерения;
- идентичности информации о лекарственном средстве, представленной в виде маркировки на потребительской упаковке, инструкции по применению, сертификата соответствия;
- кодов ТН ВЭД согласно приложению 1 к настоящему Регламенту.

14. Идентификация опасности лекарственных средств основывается на анализе и оценке рисков (виды, показатели и критерии опасности) путем:

1) выявления характеристик лекарственных средств, которые могут вызвать вредное воздействие на организм человека;

2) анализа воздействия каждой из выявленных потенциальных опасностей на организм человека и их последствий;

3) определения мер ограничения выявленных рисков.

15. При анализе и оценке риска идентифицируется возможность вредного воздействия на жизнь и здоровье человека. Если имеющиеся научные исследования недостаточны для определения его степени, уполномоченный государственный орган Кыргызской Республики в области здравоохранения в сфере обращения лекарственных средств имеет право принять временные меры по управлению риском. Временные меры по управлению риском пересматриваются в течение минимального периода времени, требуемого для получения научных данных, проясняющих степень риска.

16. Идентификация опасности лекарственных средств осуществляется на всех этапах разработки новых лекарственных средств, включая: технологию производства (изготовления), определение условий хранения, перечня показаний, противопоказаний, способа применения и режима дозирования лекарственной формы, выявление всех нежелательных реакций на организм человека, и тому подобное для каждого этапа жизненного цикла лекарственного средства. Все возможные риски должны быть идентифицированы.

17. Обеспечение фармацевтической безопасности лекарственных средств по принципам управления рисками включает выявление, идентификацию и управление рисками, обусловленными фармацевтическими факторами на протяжении всего жизненного цикла готового лекарственного средства.

18. Степень риска причинения вреда устанавливается по комплексной оценке рисков для всех идентифицированных опасностей расчетным, экспериментальным и (или) экспертным путем с обеспечением возможности ее проверки.

19. Лекарственные средства, используемые для медицинского применения, а также сырье, используемое в процессе производства (изготовления) и обращения, имеют риски причинения вреда здоровью и жизни человека, которые включают:

- риски, обусловленные фармацевтическими факторами;
- риски, связанные с несовершенством разработки;
- риски, связанные с несовершенством технологического процесса производства, систем контроля показателей качества, обеспечивающих безопасность лекарственных средств;
- риски, связанные с контаминацией продукции посторонними примесями на стадии производства и изготовления;
- риски, связанные с загрязнением окружающей среды выбросами производственных отходов при производстве и в процессе утилизации и утилизация лекарственных средств;
- риск использования лекарственных средств, отпускаемых без рецепта врача и/или не по назначению;
- риск использования лекарственных средств без надлежащего информационного обеспечения;
- риск применения лекарственных средств с измененными свойствами в процессе хранения, реализации, транспортирования (несоблюдение условий хранения, воздействие физических, химических факторов);
- риск при применении фальсифицированных и несоответствующих качеству лекарственных средств.

20. Риски, влияющие на фармацевтическую безопасность, зависят от:

- применения исходных веществ и материалов;
- применения готовых лекарственных средств;
- применения методов контроля качества исходной, промежуточной и готовой продукции;
- применения технологии производства (изготовления).

21. Риски, зависящие от применения исходных веществ и

материалов, определяются:

- качеством фармацевтической субстанции;
- качеством вспомогательных веществ (красители, консерванты, адъюванты, стабилизаторы, разбавители, разрыхлители, эмульгаторы, корригенты вкуса и запаха и другие);
- качеством первичной упаковки (материалы, средства укупорки, герметичность укупорочной системы и другие).

22. Риски, зависящие от применения готовых лекарственных средств, определяются:

- рациональностью состава и совместимостью компонентов лекарственного средства;
- оптимальностью лекарственной формы;
- стабильностью (хранением) готового лекарственного средства;
- целесообразностью выбора материалов тароукупорочной системы.

23. Риски, зависящие от применения методов контроля качества исходной, промежуточной и готовой продукции, определяются:

- квалификацией измерительного оборудования (в том числе точностью измерений);
- валидированностью методик испытаний (фармакопейные методики не требуют валидации);
- квалификацией персонала, выполняющего испытания;
- условиями проведения методов испытания.

24. Риски, зависящие от применения технологии производства (изготовления), определяются:

- механизмом реакций синтеза активных веществ;
- особенностями технологического процесса производства лекарственного средства;
- изменениями в технологическом процессе производства лекарственного средства;
- наличием контроля в процессе производства;
- квалификацией производственного оборудования;
- валидированностью производственных процессов;
- квалификацией персонала, осуществляющего производственный процесс.

25. Управление рисками должно основываться на полученных результатах оценки рисков, предупреждения возможного вредного воздействия на жизнь и здоровье человека.

26. Управление рисками основано на разработке комплекса требований, направленных на устранение, снижение до допустимого (приемлемого) уровня или предупреждение рисков, обусловленных фармацевтическими факторами, и предъявляемых на всех стадиях жизненного цикла лекарственного средства:

1) на стадии разработки лекарственного средства путем соблюдения правил надлежащей лабораторной практики и правил надлежащей клинической практики;

2) на стадии производства лекарственного средства путем соблюдения правил надлежащей производственной практики;

3) на стадии реализации лекарственной продукции путем соблюдения правил надлежащей дистрибьюторской практики и правил

надлежащей аптечной практики, регламентированных условий хранения и транспортирования;

4) соблюдением правил отпуска, применения и использования лекарственных средств;

5) предоставлением полной и достоверной информации о лекарственном средстве, в том числе в инструкции по применению, при рекламировании и продвижении лекарственных препаратов, обеспечение необходимой маркировки;

6) на стадии применения готовых лекарственных средств путем соблюдения регламентированного способа приготовления непосредственно перед введением (при необходимости), условий и срока хранения, периода применения лекарственного средства;

7) соблюдением требований по применению лекарственных средств, с учетом возможных факторов (побочных действий), влияющих на организм человека;

8) своевременным обнаружением и недопущением к реализации фальсифицированных, с истекшим сроком годности и несоответствующих качеству лекарственных средств.

27. Комплекс требований для устранения, снижения или предупреждения рисков, исходящих от лекарственных субстанций, предусматривает следующее:

- лекарственные субстанции должны соответствовать по качеству требованиям фармакопей, признанных действующими в Кыргызской Республике;

- фармацевтические субстанции, не описанные в фармакопеях, должны соответствовать по качеству требованиям стандарта организации (временного аналитического нормативного документа, аналитического нормативного документа);

- контроль качества лекарственных субстанций должен проводиться фармакопейными методиками или другими валидированными методиками испытаний с использованием фармакопейных стандартных (химических и биологических) образцов;

- структура новых активных веществ и их важнейшие характеристики должны быть подтверждены современными методами исследования (физическими, физико-химическими, химическими);

- определение профиля примесей, в том числе соединений с генотоксическим потенциалом, должно быть основано на глубокой научной оценке химических реакций, составляющих схему синтеза, а также вклада примесей, вносимых из сырья, и возможных средств разложения;

- нормирование родственных примесей должно проводиться не только по содержанию идентифицированных примесей, содержанию неидентифицированных примесей, но и сумме примесей;

- нормирование остаточных растворителей должно проводиться в соответствии с требованиями фармакопеи во всех случаях применения органических растворителей в процессе получения лекарственной субстанции;

- стабильность лекарственной субстанции должна быть подтверждена исследованиями, проведенными в соответствии с

установленными требованиями;

- лекарственное растительное сырье должно выдерживать требования радиационного контроля, а также требования к содержанию тяжелых металлов и остаточного количества пестицидов (для культивируемых растений);

- лекарственное растительное сырье не должно быть заражено амбарными вредителями и плесенью;

- в исходных веществах и материалах животного и человеческого происхождения (посевные материалы, банки клеток, пулы плазмы и другие) должны отсутствовать патогенные агенты;

- при хранении лекарственных субстанций должны соблюдаться при необходимости особые меры предосторожности.

28. Комплекс требований для ликвидации, снижения или предупреждения рисков, исходящих от вспомогательных веществ, предусматривает следующее:

- вспомогательные вещества (красители, консерванты, стабилизаторы и другие) должны быть разрешены для использования в производстве готовых лекарственных средств;

- вспомогательные вещества должны соответствовать по качеству требованиям фармакопеи, признанных действующими в Кыргызской Республике, или нормативных документов, регламентирующих их применение для производства готовых лекарственных средств;

- во вспомогательных веществах животного и человеческого происхождения должны отсутствовать патогенные агенты.

29. Комплекс требований для ликвидации, снижения или предупреждения рисков, исходящих от готового лекарственного средства, предусматривает следующее:

- лекарственная форма должна быть оптимальной для исключения нежелательного побочного воздействия на организм;

- компоненты в составе готового лекарственного средства должны быть совместимы;

- готовые лекарственные средства должны соответствовать по качеству требованиям фармакопеи, признанных действующими в Кыргызской Республике, или стандартов организации;

- контроль качества биологических препаратов, не приведенных в фармакопеях, признанных действующими в Кыргызской Республике, должен проводиться по методикам и нормам в соответствии с рекомендациями ВОЗ "Требования к биологическим субстанциям";

- спецификации качества должны включать испытания на безопасность готовых лекарственных средств (определение стерильности, пирогенности, бактериальных эндотоксинов, микробиологической чистоты, токсичности, посторонних примесей, местной переносимости на животных, содержания веществ гистаминоподобного действия);

- нормирование родственных примесей должно проводиться не только по содержанию идентифицированных примесей, содержанию неидентифицированных примесей, но и сумме примесей;

- нормирование остаточных растворителей должно проводиться в соответствии с требованиями фармакопеи в случае применения

органических растворителей на последней стадии производства лекарственного препарата;

- спецификации качества должны включать идентификацию и количественное определение консервантов для установления соответствия их содержания предельно допустимым нормам; для других вспомогательных веществ, способных отрицательно влиять на физиологические функции, должно проводиться определение верхних пределов концентрации;

- стабильность готового лекарственного средства должна быть подтверждена исследованиями, проведенными в соответствии с установленными требованиями, и включать показатели качества, влияющие на безопасность (описание, родственные примеси или продукты разложения, микробиологическая чистота, стерильность, цветность и прозрачность раствора, токсичность и другие);

- тароукупорочная система (инертность материалов, герметичность и функциональность) должна обеспечивать стабильность готового лекарственного средства в течение установленного срока хранения при регламентируемых условиях;

- маркировка лекарственного средства должна соответствовать требованиям настоящего Регламента;

- инструкция по применению лекарственного средства должна соответствовать требованиям настоящего Регламента.

30. Готовые лекарственные средства, выпускаемые в обращение на территорию Кыргызской Республики, по показателям качества должны соответствовать требованиям следующих нормативных документов:

- общая фармакопейная статья;
- фармакопейная статья;
- технические условия;
- стандарт организации;
- спецификация для зарубежных организаций-производителей.

31. Нормативные документы лекарственных средств являются неотъемлемой частью регистрационного досье и согласовываются с уполномоченным государственным органом Кыргызской Республики в области здравоохранения в сфере обращения лекарственных средств.

32. Нормативные документы лекарственных средств должны своевременно пересматриваться с учетом новых достижений медицинской, фармацевтической и других наук, а также положений фармакопеи, признанных действующими в Кыргызской Республике, рекомендаций международных организаций в области фармацевтической науки.

33. При разработке нового лекарственного средства, в случае отсутствия нормативных документов на фармацевтическую субстанцию, используемую для производства указанного лекарственного средства, одновременно с разработкой стандарта организации на лекарственное средство разрабатывается стандарт организации на фармацевтическую субстанцию, используемую для его производства.

34. Показатели качества, включаемые в нормативные документы лекарственных средств в зависимости от лекарственной формы, приведены в приложении 19 к настоящему Регламенту.

Глава 3
Требования безопасности лекарственных средств при доклинических исследованиях

35. Доклинические исследования лекарственных средств проводятся с соблюдением правил надлежащей лабораторной практики (GLP), в соответствии с настоящим Регламентом.

36. В Кыргызской Республике требования международного стандарта закрепляются разработанным в соответствии с ним национальным стандартом по надлежащей лабораторной практике (GLP), который должен пересматриваться с учетом научно-технического прогресса (приложение 2 к настоящему Регламенту).

37. Соблюдение правил надлежащей лабораторной практики является добровольным. Результаты доклинических исследований, использующиеся в качестве доказательства безопасности лекарственных средств, проведенные без соблюдения правил надлежащей лабораторной практики, не могут быть приняты в качестве доказательства эффективности и безопасности лекарственных средств.

38. Правила надлежащей лабораторной практики устанавливают требования к организации, планированию, созданию необходимых условий для проведения доклинических (неклинических) исследований по безопасности лекарственных средств на лабораторных животных или "ин-витро".

39. При выполнении доклинических (неклинических) исследований обязательно изучение:

- токсичности при однократном введении;
- токсичности при многократном введении (подострой и хронической);
- репродуктивной токсичности (фертильности, эмбрио- и фетотоксичности);
- тератогенности, пери- и постнатальной токсичности);
- мутагенного потенциала;
- канцерогенного потенциала;
- токсикокинетики;
- фармакодинамики с целью выявления нежелательного побочного действия;
- местной переносимости, включая фототоксичность;
- раздражающее действие, местную гиперчувствительность;
- возможности развития привыкания и/или синдрома отмены лекарств.

40. Правила надлежащей лабораторной практики распространяются на соответствующие лаборатории производителя лекарственных средств и/или находящиеся на подрядных/субподрядных с ним условиях научные или другие лаборатории, имеющие разрешение уполномоченного государственного органа Кыргызской Республики в области здравоохранения в сфере обращения лекарственных средств на проведение доклинических (неклинических) исследований.

41. Уполномоченный государственный орган Кыргызской Республики

в области здравоохранения в сфере обращения лекарственных средств осуществляет инспектирование лаборатории с целью оценки полученных данных и качества проведения доклинического исследования, материальной базы и документов с привлечением специалистов организации, проводящей экспертизу на предмет безопасности, эффективности и качества лекарственных средств.

42. Для каждого доклинического исследования должен быть назначен руководитель исследования - лицо, несущее ответственность за проведение данного доклинического исследования. Руководитель исследования подписывает протокол доклинического исследования, поправки к протоколу доклинического исследования, а также финальный отчет, в котором отражаются результаты доклинического исследования.

43. Исследовательская организация, осуществляющая проведение доклинических исследований, должна иметь систему стандартных операционных процедур (СОП).

44. Исследовательская организация, осуществляющая проведение доклинических исследований, должна обладать необходимыми ресурсами (персоналом, помещениями, оборудованием, материалами и реактивами) для проведения доклинического исследования.

45. В исследовательской организации должна действовать система обеспечения качества - система, включающая независимый от проведения конкретного доклинического исследования персонал, уполномоченный на исполнение обязанностей, связанных с подтверждением качества проводимого исследования.

46. После окончания доклинического исследования протокол доклинического исследования, первичные данные, образцы объекта исследования и объекта сравнения (контрольного объекта), пробы любых материалов, полученных из тест-системы для проведения экспертизы либо анализа, а также финальный отчет должны быть архивированы. Образцы объекта исследования и объекта сравнения, а также пробы материалов, полученные из тест-систем, должны храниться в оптимальных для поддержания их сохранности условиях до тех пор, пока их качество позволяет проведение их экспертизы. Документация по доклиническому исследованию должна храниться в течение срока, согласованного со спонсором исследования, но не менее 5 лет.

47. Контроль за проведением доклинических исследований осуществляется в виде внутреннего контроля (самоконтроля) и внешнего контроля в установленном порядке.

48. Внутренний контроль за проведением доклинических исследований проводится системой обеспечения качества, созданной в соответствии с пунктом 45 настоящего Регламента.

49. Внешний контроль за проведением доклинических исследований включает в себя:

- инспектирование исследовательских организаций, участвующих в проведении доклинических исследований;
- аудит доклинических исследований.

50. Инспектирование исследовательских организаций осуществляется должностными лицами уполномоченного государственного органа Кыргызской Республики в области здравоохранения в сфере

обращения лекарственных средств.

51. Уполномоченный государственный орган Кыргызской Республики в области здравоохранения в сфере обращения лекарственных средств проводит проверку процедур и методов исследовательской организации в целях оценки степени соответствия принципам надлежащей лабораторной практики с выездом на место исследовательской организации.

При инспектировании проверяются структуры менеджмента и стандартные операционные процедуры исследовательской организации, интервьюируется ключевой технический персонал, оценивается качество и надежность данных, получаемых исследовательской организацией. Результатом инспектирования исследовательской организации является акт проверки исследовательской организации.

52. При аудите доклинического исследования осуществляется сверка первичных данных и соответствующих записей с промежуточным или финальным отчетом в целях определения точности передачи первичных данных, выполнения исследований в соответствии с протоколом исследования и стандартными операционными процедурами, а также для получения дополнительной информации, не указанной в отчете, и выяснения, не использовались ли при проведении исследования методы, позволяющие сомневаться в достоверности полученных данных.

53. Если результат инспектирования исследовательской организации выявил нарушения, явным образом влияющие на надежность и достоверность результатов проводимых доклинических исследований, выносится решение о дисквалификации исследовательской организации в установленном порядке.

54. Если исследовательская организация была дисквалифицирована, регистрационные досье уже зарегистрированных или только заявленных для регистрации лекарственных средств, также как и документация, поданная для получения разрешения на проведение клинических исследований, содержащие результаты, либо ссылающиеся на любые доклинические исследования, проведенные дисквалифицированной организацией, могут быть подвергнуты проверке. Целью такой проверки является определение, насколько данные результаты исследования важны (были важны) для принятия решения о регистрации либо о проведении клинического исследования.

55. Если признано, что такие результаты действительно важны, уполномоченный государственный орган Кыргызской Республики в области здравоохранения в сфере обращения лекарственных средств должен по результатам аудита исследования определить, насколько результаты доклинического исследования можно считать приемлемыми, несмотря на факт дисквалификации организации. Если после этого исследование все же считается неприемлемым, его данные должны быть исключены из рассмотрения по заявке на регистрацию, либо на проведение клинического исследования. Такое исключение может также служить в качестве новой информации, обосновывающей аннулирование уже принятого решения о регистрации лекарственного средства.

56. Результаты доклинических исследований, проведенных с

участием исследовательской организации после принятия решения о ее дисквалификации, не могут быть рассмотрены в качестве доказательств при регистрации лекарственного средства, а также при решении вопроса о разрешении клинического исследования, если только по результатам аудита исследования не будет доказано, что причина, по которой исследовательская организация была дисквалифицирована, не отразилась на достоверности и надежности результатов конкретных доклинических исследований.

57. Решение о дисквалификации исследовательской организации действует до тех пор, пока не будет подтверждено, что выявленные нарушения будут исключены в последующей работе.

58. Аудит исследования может осуществляться как должностными лицами уполномоченного государственного органа Кыргызской Республики в области здравоохранения в сфере обращения лекарственных средств, так и независимыми профессиональными аудиторами, нанимаемыми для этих целей спонсором доклинического исследования в установленном порядке.

59. Если аудит исследования выявляет недостоверность результатов исследования, данные результаты не могут быть рассмотрены в качестве доказательств при регистрации лекарственного средства, а также при решении вопроса о разрешении клинического исследования.

Глава 4
Требования безопасности лекарственных средств при клинических исследованиях

60. Выявление неблагоприятного воздействия на жизнь и здоровье человека осуществляется следующими видами исследований:

- биофармацевтические (исследования биодоступности; сравнительное исследование биодоступности и биоэквивалентности; исследования корреляции in-vitro - in vivo);
- связанные с изучением безопасности и эффективности (контролируемые клинические исследования, связанные с заявляемыми показаниями к применению; неконтролируемые клинические исследования; анализ данных более чем одного исследования, включая любые формальные интегрированные виды анализа, мета-анализ);
- пострегистрационные клинические исследования, связанные с изучением безопасности лекарственных средств.

61. Организации здравоохранения, имеющие право проводить клинические исследования лекарственных средств, должны пройти аккредитацию в качестве клинических баз в порядке, установленном законодательством Кыргызской Республики.

62. До начала клинического исследования спонсор либо уполномоченное им лицо должен получить разрешение на проведение исследования, выдаваемое уполномоченным государственным органом Кыргызской Республики в области здравоохранения в сфере обращения лекарственных средств в соответствии с порядком, установленным требованиями настоящего Регламента.

63. Клиническое исследование не может быть начато до получения разрешения этического совета уполномоченного государственного органа Кыргызской Республики в области здравоохранения в сфере обращения лекарственных средств (далее - этический совет) на проведение исследования.

64. В течение 5 рабочих дней после получения заключения этического совета спонсор либо уполномоченное им лицо обязан информировать об этом уполномоченный государственный орган Кыргызской Республики в области здравоохранения в сфере обращения лекарственных средств.

65. Если в период проведения исследования происходит событие, имеющее отношение к проведению исследования или разработке исследуемого лекарственного средства и способное повлиять на безопасность субъектов исследования, спонсор и/или исследователь обязаны предпринять неотложные меры для обеспечения безопасности субъектов. Спонсор обязан незамедлительно проинформировать этический совет о произошедшем событии и предпринимаемых мерах.

66. Клинические исследования лекарственных средств проводятся с соблюдением правил надлежащей клинической практики GCP (приложение 3 к настоящему Регламенту).

67. Соблюдение правил надлежащей клинической практики является добровольным. Однако результаты клинических исследований, проведенных без соблюдения правил надлежащей клинической практики, не могут быть приняты в качестве доказательства эффективности и безопасности лекарственных средств.

68. Клиническое исследование лекарственных средств проводится при соблюдении условий защиты субъектов клинических исследований, при котором учитывается следующее:

1) проведению клинического исследования предшествуют соответствующие доклинические исследования;

2) заключение этического совета об установлении ожидаемых терапевтических эффектов от применения исследуемого лекарственного средства и польза для организации общественного здравоохранения, оправдывающие предполагаемые риски и неудобства для субъектов исследования.

Соблюдение данного требования в ходе проведения клинического исследования должно на постоянной основе контролироваться в установленном порядке;

3) согласие субъекта исследования, либо, если субъект не способен дать информированное согласие, то его законный представитель должен представить согласие на клиническое исследование лекарственных средств в письменной форме.

Согласие на клиническое исследование лекарственных средств должно содержать следующее:

- об исследователе/главном исследователе с указанием фамилии, имени, отчества, наименования юридического лица, места работы, контактного телефона, юридического адреса. Если спонсор и исследователь являются одним лицом, это должно быть четко указано;

- о спонсоре с указанием наименования юридического или

физического лица, адреса местонахождения или места проживания). Если клиническое исследование является международным, также должны быть указаны данные о лице, уполномоченном выполнять функции и представлять интересы спонсора на территории Кыргызской Республики;

- об экспериментальном характере исследования;
- о целях исследования;
- о вариантах лечения в рамках исследования и вероятности случайного распределения в одну из групп лечения;
- о процедурах исследования;
- о правах и обязанностях субъекта исследования;
- об аспектах исследования, которые носят экспериментальный характер;
- об ожидаемых рисках или неудобствах для субъекта исследования, а также, в соответствующих случаях, для эмбриона, плода или грудного ребенка;
- об ожидаемой выгоде и/или пользе. Если пользы с медицинской точки зрения не предполагается, субъект исследования должен быть поставлен об этом в известность;
- об иных, помимо предусмотренных в исследовании, процедурах или методах лечения, которые могут быть доступны субъекту исследования, а также об их значимых потенциальных выгодах и/или пользе, а также рисках;
- об условиях компенсации и/или лечения, на которые вправе рассчитывать субъект исследования в случае причинения вреда его здоровью в результате участия в исследовании;
- о планируемых выплатах субъекту исследования за его участие в исследовании, если таковые предусмотрены;
- о планируемых расходах субъекта исследования, связанных с его участием в исследовании, если таковые ожидаются;
- о добровольном характере участия субъекта в исследовании и о его праве отказаться от участия или выйти из исследования в любое время без каких-либо санкций для себя или потери положенных выгод;
- о праве прямого доступа к исходным медицинским записям субъекта исследования со стороны мониторов, аудиторов, этического совета для осуществления проверки процедур и/или данных клинического исследования; о согласии субъекта исследования на такой доступ при условии сохранения конфиденциальности личных данных субъекта;
- о гарантиях своевременного получения новой дополнительной информации об исследуемом лекарственном средстве, которая может повлиять на желание субъекта продолжать участие в исследовании;
- данные о лице (включая телефон), к которому можно обратиться для получения дополнительной информации об исследовании и правах субъекта исследования, а также в случае возникновения непредвиденных нежелательных явлений или причинения вреда здоровью субъекта в результате его участия в исследовании;
- о возможных обстоятельствах и/или причинах, по которым участие субъекта в исследовании может быть прекращено;
- о предполагаемой длительности участия субъекта в

исследовании;

- о предполагаемом количестве субъектов, вовлеченных в исследование и иные особенности проведения клинических исследований;

4) обязательства спонсора по компенсации и/или лечению в результате причинения вреда здоровью субъектов исследования вследствие применения исследуемого лекарственного средства обеспечены договором страхования ответственности либо письменным гарантийным обязательством спонсора.

69. Клиническое исследование с участием несовершеннолетних может быть проведено при одновременном соблюдении следующих дополнительных условий, если:

- получено информированное согласие законного представителя малолетнего лица, не достигшего 14 лет, данное в его интересах и отражающее его предполагаемую волю, либо получено информированное согласие законного представителя несовершеннолетнего, достигшего 14 лет, и его собственное информированное согласие;

- несовершеннолетний получил информацию об исследовании, связанных с участием в нем рисках и выгоде в форме, соответствующей его способности понять данную информацию, от персонала, имеющего опыт работы с несовершеннолетними;

- отсутствуют любые стимулирующие участие в исследовании материальные вознаграждения (кроме компенсации прямых издержек) как субъекта, так и его законного представителя;

- исследование одобрено этическим советом, имеющим в своем составе эксперта в области педиатрии, или после консультаций с соответствующими специалистами по клиническим, этическим и психосоциальным проблемам в области педиатрии;

- при проведении исследований на малолетних лицах, не достигших 14 лет: исследуемое лекарственное средство предназначается исключительно для применения у малолетних либо целью клинического исследования является получение данных об оптимальном применении лекарственного средства у малолетних. В последнем случае клиническому исследованию на малолетних должны предшествовать клинические исследования его на совершеннолетних, результаты которых должны быть представлены в брошюре исследователя;

- имеются основания ожидать, что назначение исследуемого лекарственного средства принесет субъекту исследования пользу, превосходящую риски, или же не повлечет за собой никаких существенных рисков. При этом клиническое исследование должно иметь терапевтическую или профилактическую составляющую, то есть не может быть направлено исключительно на изучение фармакокинетики или переносимости.

70. Клиническое исследование с участием лиц, признанных недееспособными, может быть проведено при одновременном соблюдении следующих дополнительных условий:

- либо исследуемое лекарственное средство предназначается исключительно для лечения психического расстройства, либо участие в исследовании является для данного лица единственной возможностью

получения лечения, дающего надежду на улучшение состояния;

- получено информированное согласие опекуна, данное в интересах недееспособного лица и отражающее его предполагаемую волю;

- недееспособное лицо получило информацию об исследовании, связанных с участием в нем рисках и выгоде в форме, соответствующей его способности понять данную информацию;

- отсутствуют любые стимулирующие участие в исследовании материальные вознаграждения (кроме компенсации прямых издержек) как самого недееспособного лица, так и его законного представителя;

- исследование одобрено этическим советом, имеющим в своем составе эксперта по соответствующим заболеваниям или группам пациентов, или после консультаций с соответствующими специалистами по клиническим, этическим и психосоциальным проблемам в области соответствующих заболеваний или групп пациентов.

71. Клиническое исследование с участием дееспособных лиц, состояние которых препятствует самостоятельному волеизъявлению, не предоставивших информированное согласие или не отказавшихся от его предоставления до наступления состояния, препятствующего выражению воли, может быть проведено при одновременном соблюдении следующих дополнительных условий:

- исследуемое лекарственное средство предназначено для применения именно при том состоянии, которое препятствует самостоятельному волеизъявлению;

- получено информированное согласие одного из близких родственников или супруга, при наличии разумных оснований полагать, что он действует в интересах лица, не способного дать информированное согласие, и выражает его предполагаемую волю;

- отсутствуют любые стимулирующие участие в исследовании материальные вознаграждения (кроме компенсации прямых издержек) как субъекта, так и лиц, перечисленных в абзаце третьем настоящего пункта.

72. В случае, когда нет возможности в течение разумного времени связаться с лицами, которые, согласно абзацу третьему пункта 71 настоящего Регламента, могут дать информированное согласие вместо, и в интересах пациента, не способного сделать это самостоятельно, а медицинское вмешательство неотложно, исследователь вправе принять решение о включении пациента в клиническое исследование без информированного согласия.

73. Как только позволит состояние пациента, ему должна быть предоставлена информация об исследовании и возможность подтвердить свое согласие на участие в исследовании или отказаться от дальнейшего участия в нем.

74. Клиническое исследование с участием дееспособных лиц, состояние которых не препятствует самостоятельному волеизъявлению, но не способных собственноручно подписать форму информированного согласия, может быть проведено, если субъект ясно выразил свое согласие на участие в исследовании, а независимый от исследователя и медицинской организации, на базе которой проводится исследование, свидетель письменно подтвердил факт согласия субъекта на участие в

исследовании, подписав и датировав форму информированного согласия.

75. Приостановление или запрещение клинического исследования осуществляется уполномоченным государственным органом Кыргызской Республики в области здравоохранения в сфере обращения лекарственных средств при наличии объективных оснований предполагать, что изложенные в заявке на разрешение условия не выполняются, или наличии данных, ставящих под сомнение безопасность жизни и здоровья субъектов исследования или научную обоснованность клинического исследования. При этом уполномоченный государственный орган Кыргызской Республики в области здравоохранения в сфере обращения лекарственных средств уведомляет об этом спонсора, либо уполномоченное им лицо.

76. За исключением случаев, когда имеется непосредственный риск для субъектов исследования, до принятия указанного в предыдущем пункте решения уполномоченный государственный орган Кыргызской Республики в области здравоохранения в сфере обращения лекарственных средств запрашивает мнение спонсора и (или) исследователя. Запрашиваемое мнение должно быть представлено в течение одной недели.

77. Если уполномоченный государственный орган Кыргызской Республики в области здравоохранения в сфере обращения лекарственных средств имеет объективные основания, что спонсор, исследователь или иное вовлеченное в проведение исследования лицо не соблюдает установленные требования, то он может направить предписание об устранении нарушений в указанные сроки.

78. Спонсор обязан выполнить полученное предписание и сообщить об этом в уполномоченный государственный орган Кыргызской Республики в области здравоохранения в сфере обращения лекарственных средств.

Глава 5
Требования безопасности при производстве лекарственных средств

79. Гарантией соответствия производимых лекарственных средств своему предназначению и предъявляемым к ним требованиям, а также дополнительной гарантией недопущения риска для потребителей из-за нарушений условий производства лекарственных средств служит соблюдение национального и международного стандартов по надлежащей производственной практике (GMP).

80. В Кыргызской Республике требования международного стандарта закрепляются разработанным в соответствии с ним национальным стандартом по надлежащей производственной практике, который должен пересматриваться с учетом научно-технического прогресса (приложение 4 к настоящему Регламенту).

81. При производстве лекарственных средств устанавливаются следующие требования:

- наличие у производителя уполномоченного лица, удовлетворяющего требованиям пунктов 84-87 настоящего Регламента;

- наличие в распоряжении производителя принадлежащих ему на праве собственности или на ином законном основании зданий, помещений и оборудования, необходимых для осуществления производства лекарственных средств;

- наличие свидетельства о государственной регистрации лекарственного средства, технологического регламента и нормативного документа, согласованного с уполномоченным государственным органом Кыргызской Республики в области здравоохранения в сфере обращения лекарственных средств;

- соблюдение производителем правил надлежащей производственной практики (приложение 4 к настоящему Регламенту);

- если производитель не является владельцем регистрационного удостоверения на соответствующее лекарственное средство, должна быть предоставлена копия договора с владельцем регистрационного удостоверения.

82. Запрещается производство лекарственных средств:

- с нарушением установленных законодательством требований и условий к организации производства;

- не прошедших государственную регистрацию, за исключением случаев, если лекарственное средство предназначено для клинических исследований;

- фальсифицированных лекарственных средств.

83. При производстве лекарственных средств организация-производитель должна иметь досье производственного участка, содержащее следующие сведения:

1) по производству лекарственных средств:

- краткая информация о производителе;

- перечень предполагаемых к выпуску на данном производственном участке видов и лекарственных форм лекарственных средств;

- информация о любой другой деятельности, осуществляемой на производственном участке;

- название и адрес участка, контактный телефон;

- информация о любых особо токсичных или опасных веществах, используемых в работе, со ссылкой на способ их производства (с использованием специально предназначенных технических средств);

- краткое описание производственного участка (размер, расположение, примыкающие зоны/территории);

- количество сотрудников, занятых в производстве, контроле качества, хранении и распределении;

- использование сторонней научной, аналитической или другой технической помощи, относящейся к производству и анализу;

- краткое описание системы управления качеством;

2) персонал:

- квалификация, опыт и обязанности руководящего персонала;

- краткое описание мероприятий по базовому обучению и обучению на местах, по ведению протоколов;

- требования к здоровью персонала, занятого в производстве;

- гигиенические требования к персоналу, к одежде персонала;

3) помещения:

- простой план или описание производственных зон с указанием масштаба;

- тип конструкции и отделки;

- краткое описание вентиляционных систем. Более подробное описание дается критическим зонам с потенциальным риском контаминации с потоком воздуха;

- краткое описание специальных зон для работы с высокотоксичными, опасными и сенсибилизирующими веществами;

- краткое описание систем водоснабжения, включая санитарную обработку;

- техническое обслуживание (описание программ планируемого профилактического обслуживания);

4) оборудование:

- краткое описание основного технологического оборудования и оборудования контрольных лабораторий (перечень оборудования не требуется);

- техническое обслуживание;

- квалификация и калибровка, включая систему протоколирования. Мероприятия по валидации компьютеризированных систем;

5) санитария:

- наличие спецификаций и методик по очистке производственных зон и оборудования;

6) документация:

- мероприятия по подготовке, пересмотру и распределению необходимой для производства документации;

- любая другая документация, относящаяся к качеству лекарственного средства, которая больше нигде не упоминается (например, микробиологический контроль воздуха и воды);

7) технологические процессы производства:

- краткое описание технологических процессов производства с приложением технологических схем, таблиц, устанавливающих основные параметры;

- мероприятия по работе с исходным сырьем, упаковочными материалами, нерасфасованной и готовой продукцией, включая отбор проб, карантин, выдачу разрешения на реализацию и хранение;

- мероприятия по работе с отбракованным сырьем или продукцией;

- краткое описание общей политики относительно валидации процессов;

8) описание системы контроля качества и деятельности отдела контроля качества;

9) оптовая реализация, рекламации и отзыв продукции:

- мероприятия по оптовой торговле и система протоколирования;

- мероприятия по работе с претензиями (жалобами) и отзыву продукции;

10) краткое описание системы самоинспектирования.

84. Для осуществления деятельности по производству лекарственных средств производитель обязан иметь в штате, по крайней мере, одно уполномоченное лицо производителя.

85. Основной функцией уполномоченного лица производителя

является принятие решения о выпуске каждой серии произведенного лекарственного средства в обращение.

86. Уполномоченное лицо производителя должно обладать следующей квалификацией:

- иметь высшее образование по одной из дисциплин следующего направления: фармация, химия, биология, медицина или ветеринария;

- иметь опыт практической деятельности (не менее 2-х лет) в области качественного анализа лекарственных средств, количественного анализа активных веществ и проведения испытаний и проверок, необходимых для подтверждения качества лекарственных средств.

87. Минимальный курс обучения уполномоченного лица производителя, включая постдипломное, должен включать теоретические и практические занятия по следующим основным дисциплинам: физика; общая и неорганическая химия; органическая химия; аналитическая химия; фармацевтическая химия; биохимия; физиология; микробиология; фармакология; фармацевтическая технология; токсикология.

88. Решение о выпуске произведенной серии лекарственного средства в обращение принимается уполномоченным лицом производителя после того, как оно удостоверится в том, что:

- все производственные операции в отношении данной серии были выполнены в соответствии с установленными требованиями, а также положениями регистрационного досье на данный лекарственный препарат;

- основные процессы производства и методы контроля валидированы с учетом фактических условий производства и протоколов на серию продукции;

- любые отклонения или запланированные изменения в технологическом процессе производства или контроле утверждены ответственными лицами;

- проведены все необходимые проверки и испытания (в том числе дополнительный отбор проб, проверки и испытания, вызванные отклонениями в технологическом процессе производства или плановыми изменениями);

- результат анализа образцов произведенной серии лекарственного средства подтвердил соответствие количественных и качественных показателей параметрам, установленным при регистрации лекарственного средства (спецификации);

- все производственные, вспомогательные и контрольные операции, предусмотренные регистрационным досье, отражены в протоколе серии, соответствующие записи скреплены подписями ответственных лиц;

- проведены аудиты в соответствии с требованиями системы обеспечения качества;

- приняты во внимание все иные факторы, которые, по мнению уполномоченного лица производителя являются существенными.

89. Производитель обязан хранить протоколы выпущенных серий лекарственного средства, включая протоколы анализа образцов готового продукта, а также копии документов, подтверждающих соответствие лекарственных средств по безопасности, в течение 5

лет, а также допускать к архиву сотрудников уполномоченного государственного органа Кыргызской Республики в области здравоохранения в сфере обращения лекарственных средств при проведении инспекционного контроля. Производитель также обязан предоставлять копии протоколов серий и документов, подтверждающих соответствие лекарственных средств по безопасности, по запросу уполномоченного государственного органа Кыргызской Республики в области здравоохранения в сфере обращения лекарственных средств.

90. Производитель обязан хранить контрольные образцы выпущенных серий лекарственного средства в количестве, необходимом для проведения трех полных анализов лекарственного средства в течение срока годности выпущенной серии лекарственного средства плюс один год.

91. Контрольные образцы используются с целью проверки соответствия выпущенной серии лекарственного средства образцам, полученным непосредственно из обращения, при наличии в отношении последних подозрения в их подлинности или получения данных о несоответствии лекарственного средства установленным критериям (спецификации).

92. Рекламации относительно качества выпущенных в обращение лекарственных средств собираются и хранятся производителем в течение 5 лет с момента их получения.

93. В случае получения рекламаций по качеству выпущенных в обращение лекарственных средств производитель обязан в кратчайшие сроки осуществить проверку полученной рекламации. В случае необходимости данная проверка производится с использованием контрольных образцов выпущенных серий лекарственного средства.

94. В случае подтверждения несоответствия анализируемых образцов контрольным образцам производитель обязан в течение 7 дней проинформировать уполномоченный государственный орган Кыргызской Республики в области здравоохранения в сфере обращения лекарственных средств о выявленном факте несоответствия и об известном (предполагаемом) источнике несоответствующей партии лекарственных средств.

95. Производитель обязан безвозмездно предоставлять контрольные образцы выпущенных серий в количестве, необходимом для проведения одного полного анализа, по письменному запросу уполномоченного государственного органа Кыргызской Республики в области здравоохранения в сфере обращения лекарственных средств для проведения последним собственной проверки по фактам получения жалоб о несоответствии лекарственных средств. По возможности уполномоченный государственный орган Кыргызской Республики в области здравоохранения в сфере обращения лекарственных средств привлекает представителей производителя к проведению анализа контрольных образцов.

96. Непредставление образцов в течение 30 дней с момента получения производителем запроса уполномоченного государственного органа Кыргызской Республики в области здравоохранения в сфере обращения лекарственных средств считается фактом признания выпуска

в обращение некачественной продукции.

Глава 6
Требования безопасности при аптечном изготовлении лекарственных средств

97. Аптечное изготовление лекарственных средств может осуществляться только в аптечных учреждениях с правом изготовления.

98. Лекарственные средства изготавливаются на основании индивидуальных рецептов (экстемпоральные лекарственные препараты), по стандартным прописям (официальные лекарственные препараты).

99. Аптеки организаций здравоохранения (далее - ОЗ) должны изготавливать лекарственные средства только по требованиям ОЗ, к которым они относятся. Аптеки ОЗ не имеют право реализовывать изготавливаемые ими лекарственные средства населению.

100. При аптечном изготовлении лекарственных средств должны выполняться требования фармакопеи действующих на территории Кыргызской Республики, и/или нормативных правовых актов Кыргызской Республики.

101. В качестве исходных материалов при аптечном изготовлении лекарственных средств могут использоваться только активные вещества и упаковочные материалы для первичной упаковки, отвечающие требованиям фармакопеи, действующих на территории Кыргызской Республики, и/или нормативных правовых актов Кыргызской Республики.

102. При аптечном изготовлении допускается использование вспомогательных веществ нефармакопейного качества, которые разрешены для применения в фармацевтической, пищевой и косметической промышленности (за исключением изготовления инъекционных лекарственных форм).

103. Изготавливаемые в аптеке лекарственные средства должны подвергаться периодическому выборочному контролю в соответствии с требованиями фармакопеи и других нормативных документов, действующих на территории Кыргызской Республики, и/или нормативных правовых актов Кыргызской Республики.

104. Весы, мерная посуда, измерительные приборы (термометры, манометры и прочие), используемые для изготовления и контроля качества лекарственных средств, должны быть калиброваны и должны подвергаться периодическому метрологическому контролю в установленном порядке.

105. Все работы по проверке документов, подтверждающих качество закупаемых (получаемых) активных и вспомогательных веществ, упаковочных материалов, используемых для аптечного изготовления лекарственных средств, а также по контролю качества лекарственных средств аптечного изготовления, осуществляются в рамках работы системы обеспечения качества, отвечающей требованиям пунктов 141-143 настоящего Регламента.

106. Каждая упаковка (этикетка) лекарственного средства, изготовленного в аптеке, должна содержать информацию, предусмотренную пунктом 229 настоящего Регламента.

107. Изготавливаемые в аптеке лекарственные средства должны изготавливаться и подвергаться внутриаптечному контролю в порядке, установленном законодательством Кыргызской Республики.

Глава 7
Требования безопасности при оптовой реализации лекарственных средств

108. Оптовая реализация лекарственных средств должна осуществляться в соответствии с требованиями настоящей главы и правилами надлежащей дистрибьюторской практики (GDP) (приложение 6 к настоящему Регламенту), с соблюдением условий, при которых сохраняется безопасность и качество лекарственных средств при их применении.

109. Не допускается реализация лекарственных средств с истекшим сроком годности, фальсифицированных или пришедших в негодность, а также лекарственных средств ненадлежащего качества.

110. Система обеспечения качества оптовой торговли лекарственными средствами должна обеспечивать:

- реализацию лекарственных средств, соответствующих требованиям пунктов 108, 109 настоящего Регламента;
- соблюдение условий хранения лекарственных средств в соответствии с маркировкой и/или инструкцией по применению, включая период транспортирования;
- исключение путаницы лекарственных средств или их загрязнения;
- выявление и недопущение реализации лекарственных средств, не соответствующих требованиям пункта 109 настоящего Регламента;
- эффективную методику отзыва отгруженных лекарственных средств;
- самоинспектирование с целью оценки функционирования системы обеспечения качества и, при необходимости, исправления выявленных недостатков. Самоинспектирование должно осуществляться не реже 1 раза в год.

111. Форма и содержание документации в зависимости от ее категории и вида регламентируются руководителем организации и законодательством Кыргызской Республики.

112. Хранение документов осуществляется на бумажных и/или электронных носителях.

113. Документы, отражающие получение или отгрузку лекарственных средств, должны содержать как минимум следующую информацию, позволяющую проследить путь распределения каждого лекарственного средства:

- дата совершения операции;
- наименование и адрес поставщика и грузоотправителя;
- наименование и адрес покупателя и грузополучателя;
- название лекарственного средства, лекарственная форма, номер серии;
- количество лекарственного средства;
- номер документа, подтверждающего безопасность продукции;

- при необходимости, особые условия транспортировки и хранения.

114. Информация, указанная в предыдущем пункте настоящей главы, должна храниться не менее 5 лет и по запросу быть доступна для проверки уполномоченным государственным органом Кыргызской Республики в области здравоохранения в сфере обращения лекарственных средств.

115. Система документации должна включать разработанные предприятием оптовой торговли лекарственными средствами письменные инструкции или стандартные операционные процедуры (СОП), в которых описаны этапы движения лекарственного средства (от получения до отгрузки), которые могут повлиять на его качество, а также на качество дистрибьюторской деятельности.

116. Стандартные операционные процедуры (СОП) или инструкции должны быть датированы и подписаны лицом, ответственным за систему качества, и утверждены руководителем предприятия оптовой торговли лекарственными средствами.

117. В инструкциях должны быть изложены:

- порядок получения заказа от поставщика и проверки его комплектности и качества;
- порядок хранения лекарственных средств;
- порядок санитарной обработки и обслуживания помещений;
- порядок хранения информации о лекарственном средстве на бумажном носителе или в электронном виде;
- порядок документирования и архивирования информации, предусмотренной пунктом 113 настоящего Регламента;
- порядок поставки лекарственных средств;
- порядок возврата лекарственных средств;
- порядок отзыва лекарственных средств;
- порядок отбора образцов;
- порядок действий в случае выявления лекарственных средств ненадлежащего качества, с истекшим сроком годности, фальсифицированных или пришедших в негодность;
- порядок контроля за обращением лекарственных средств;
- порядок контроля за товаром с истекающим сроком годности;
- порядок проведения самоинспектирования.

Глава 8
Требования безопасности при розничной реализации лекарственных средств

118. Розничная реализация лекарственных средств должна осуществляться в соответствии с требованиями настоящей главы и правилами надлежащей аптечной практики (GPP) (приложение 5 к настоящему Регламенту) в условиях, обеспечивающих безопасность и качество лекарственных средств.

119. Розничная реализация лекарственных средств, включенных в соответствующие списки наркотических средств, психотропных веществ и их прекурсоров, подлежащих контролю в Кыргызской Республике, осуществляется с учетом требований законодательства о наркотических

средствах и психотропных веществах.

120. Аптечные объекты должны иметь расположенную над входной дверью или около нее вывеску с указанием следующей информации:

- тип аптечного объекта (аптека, аптечный пункт, аптечный киоск);
- наименование аптечного учреждения и организационно-правовая форма (для юридических лиц) или фамилия, имя и отчество индивидуального предпринимателя;
- адрес (место нахождения) аптечного учреждения;
- режим работы.

121. Аптечные объекты, работающие в ночное время, должны иметь освещенную вывеску с информацией о работе в ночное время, звонок для вызова работника аптечного объекта.

122. В отдаленных населенных пунктах, где отсутствуют аптечные учреждения и специалисты, имеющие фармацевтическое образование, лекарственные средства и изделия медицинского назначения могут реализовываться медицинскими работниками государственных учреждений здравоохранения в порядке, установленном уполномоченным государственным органом Кыргызской Республики в области здравоохранения в сфере обращения лекарственных средств.

123. На фельдшерско-акушерских пунктах должны соблюдаться условия хранения лекарственных средств. Система менеджмента качества организаций, поставляющих лекарственные средства на фельдшерско-акушерские пункты, должна предусматривать контроль условий хранения лекарственных средств на фельдшерско-акушерских пунктах.

124. Не допускается розничная реализация лекарственных средств с истекшим сроком годности, фальсифицированных или пришедших в негодность, а также лекарственных средств ненадлежащего качества и возвращенных по этой причине.

125. Розничная реализация лекарственных средств без предусмотренной производителем внешней (вторичной) упаковки допускается только при условии, что потребителю в письменном виде была предоставлена вся информация, содержащаяся в инструкции. Реализация лекарственных средств без внутренней (первичной) упаковки не допускается.

126. По требованию потребителя ему должна быть предоставлена информация обо всех имеющихся на аптечном объекте синонимах лекарственного средства, а также их ценах.

127. Лекарственные средства до подачи в торговый зал должны пройти предпродажную подготовку, которая включает распаковку, рассортировку и осмотр товара; проверку качества товара (по внешним признакам) и наличия необходимой информации о товаре. Предпродажная подготовка лекарственных средств, поставляемых в аптечный пункт или аптечный киоск, может быть проведена в аптеке или на аптечном складе.

128. Лекарственные средства, отнесенные к категории отпускаемых по рецепту врача, подлежат отпуску после предъявления потребителем рецепта, оформленного на бланке установленной формы с соблюдением

правил оформления, установленных уполномоченным государственным органом Кыргызской Республики в области здравоохранения в сфере обращения лекарственных средств.

Формы бланков рецептов, правила оформления, а также порядок учета, хранения и уничтожения рецептов в аптечных учреждениях разрабатываются и утверждаются уполномоченным государственным органом Кыргызской Республики в области здравоохранения в сфере обращения лекарственных средств.

При отсутствии на аптечном объекте на момент обращения потребителя лекарственного средства, на который выписан рецепт, аптечный работник вправе предложить потребителю его генерическую замену, и с согласия потребителя на предлагаемую замену на обороте рецепта аптечный работник указывает наименование отпускаемого в качестве замены лекарственного средства, ставит свою подпись и дату отпуска лекарственного средства.

129. В зависимости от типа аптечного объекта аптечные учреждения вправе осуществлять следующие виды деятельности:

1) в аптеке - закупка, приемка, хранение, аптечное изготовление, фасовка, доставка и реализация лекарственных средств потребителям, включая отпуск лекарственных средств в рамках социальных государственных программ, а также отпуск лекарственных средств медицинским организациям и другим организациям для медицинских целей;

2) в аптечном пункте - приемка, хранение и реализация лекарственных средств потребителям;

3) в аптечном киоске - приемка, хранение и реализация лекарственных средств потребителям (за исключением лекарственных средств, отнесенных к категории отпускаемых по рецепту врача);

4) в аптеке лечебно-профилактической организации (ЛПУ) (больничной, межбольничной аптеке) - аптечное изготовление и отпуск лекарственных средств организациям здравоохранения, к которым она прикреплена.

130. Аптечные учреждения или индивидуальные предприниматели по заказу потребителя вправе осуществлять доставку лекарственных средств на дом или в иное, указанное потребителем место. Доставка потребителю должна осуществляться способом, не допускающим изменения свойств лекарственных средств в процессе их транспортировки.

131. При реализации лекарственных средств к выкладке лекарственных средств при размещении на витринах и на приспособленном для этого оборудовании аптечного объекта с целью информирования потребителя об имеющемся в продаже ассортименте лекарственных средств устанавливаются следующие требования:

1) лекарственные средства, предназначенные для внутреннего и наружного применения, размещаются раздельно. Внутри групп лекарственные средства располагаются по фармакотерапевтическому признаку. Лекарственные средства должны быть размещены отдельно от биологически активных добавок;

2) при выкладке лекарственных средств, отнесенных к категории

отпускаемых по рецепту врача, должно быть указано: "Отпускаются по рецепту врача";

3) в открытой выкладке, обеспечивающей непосредственный доступ потребителя к лекарственным средствам в торговом зале, могут находиться только лекарственные средства, отнесенные к категории отпускаемых без рецепта врача;

4) не допускается выкладка лекарственных средств, включенных в соответствующие списки Перечня наркотических средств, психотропных веществ и их прекурсоров, подлежащих контролю в Кыргызской Республике в соответствии с законодательством о наркотических средствах и психотропных веществах.

132. На аптечных объектах должны быть обеспечены условия для надлежащего хранения лекарственных средств и меры для предотвращения их хищения.

133. Все помещения аптечного объекта должны быть объединены в единый блок, изолированный от других объектов. Допускается вход в аптечный объект через помещение другой организации.

134. Площади аптечного объекта должны быть достаточны для осуществления фармацевтической деятельности с учетом ее вида и объема.

135. На площадях аптечных объектов не допускается размещение подразделений, функционально не связанных с осуществлением деятельности, предусмотренной пунктом 129 настоящего Регламента.

136. Аптечные учреждения в зависимости от типа должны иметь в составе помещения, обеспечивающие выполнение основных функций и задач.

137. Внутренние поверхности стен, потолков, полы помещений аптечных объектов должны позволять проведение влажной уборки с использованием дезинфицирующих средств. Отделка административно-бытовых помещений аптечных объектов допускает использование обоев, ковровых покрытий, паркета, масляных красок и т.п.

138. Аптечные объекты должны быть оснащены оборудованием, соответствующим объему и характеру осуществляемой фармацевтической деятельности.

139. Помещения для хранения лекарственных средств должны быть оснащены оборудованием, позволяющим обеспечить их надлежащее хранение с учетом физико-химических, фармакологических и токсикологических свойств в течение установленного срока годности.

140. Персонал аптечного учреждения должен иметь профессиональную подготовку и соответствовать следующим квалификационным требованиям:

- фармацевтические должности в аптечном учреждении могут занимать специалисты (провизоры и фармацевты) в установленном порядке;

- руководство аптекой и аптечным пунктом должен осуществлять провизор, имеющий документ, подтверждающий квалификацию (в сельской местности допускается осуществлять руководство аптекой и аптечным пунктом фармацевтом, прошедшим соответствующее повышение квалификации);

- руководство аптечным киоском может осуществляться фармацевтом.

141. В аптечных учреждениях должна быть создана система обеспечения качества, включающая:

1) помещения и оборудование, соответствующие объему деятельности аптечного объекта и позволяющие обеспечить соблюдение условий хранения и изготовления лекарственных средств;

2) документацию, позволяющую идентифицировать происхождение, количество и качество поступающих и вести учет хранящихся и реализуемых лекарственных средств;

3) входной контроль поступающих в аптечную организацию лекарственных средств;

4) персонал необходимой квалификации;

5) систему непрерывного обучения персонала;

6) должностные инструкции;

7) фонд нормативных и справочных материалов, которыми должны быть обеспечены все аптечные объекты данного аптечного учреждения.

142. На аптечном объекте должно быть назначено лицо, ответственное за систему обеспечения качества. Лицо, ответственное за систему обеспечения качества, должно иметь фармацевтическое образование и пройти соответствующий курс обучения.

143. В аптечных учреждениях должно регулярно проводиться самоинспектирование по соблюдению системы обеспечения качества.

144. Помещения для хранения лекарственных средств должны быть оснащены приборами для регистрации параметров воздуха (температуры и влажности). Показания этих приборов должны ежедневно регистрироваться в специальном журнале (карте), который ведется лицом, ответственным за систему обеспечения качества и хранится в течение одного года после окончания журнала (карты).

Глава 9
Требования безопасности к процессам хранения и транспортировки лекарственных средств

145. Условия хранения и транспортировки лекарственных средств должны обеспечивать сохранность свойств лекарственных средств на протяжении всего срока их годности, предотвращения их загрязнения, перекрестного загрязнения и пересортицы.

146. Хранение лекарственных средств должно осуществляться в соответствии с условиями, установленными владельцем регистрационного удостоверения и утвержденными при регистрации лекарственного средства. За исключением случаев, предусмотренных пунктом 149 настоящего Регламента, допустимы краткосрочные отклонения от указанных условий, например, в процессе транспортировки.

147. Для обеспечения сохранения безопасности, эффективности и качества лекарственных средств транспортирование необходимо осуществлять в условиях, чтобы:

- не была утрачена возможность их идентификации;

- не были контаминированы другими лекарственными средствами (дозировками), веществами и сами не контаминировали;

- были приняты соответствующие меры предосторожности для предотвращения повреждений и хищений;

- были защищены и не подвергались чрезмерному воздействию факторов внешней среды (температура, свет, влажность) и других отрицательных факторов.

148. Хранение и транспортирование лекарственных средств должны соответствовать требованиям нормативного документа по контролю за качеством и безопасностью лекарственного средства и информации, указанной на упаковке и в инструкции по применению, с учетом их физико-химических свойств, а также в соответствии с правилами по упаковке, маркировке, транспортированию и хранению лекарственных средств, утвержденными настоящим Регламентом.

149. Лекарственные средства, чьи свойства могут существенным образом изменяться (быть утраченными) в результате даже кратковременных температурных отклонений от установленных условий, должны храниться и перевозиться с использованием термоиндикаторов, фиксирующих критические отклонения от необходимых условий.

150. Особенности хранения и перевозки лекарственных средств, отнесенных в соответствии с действующим законодательством к особым группам, подлежащим специальному учету и контролю (лекарственные средства, включенные в списки наркотических, сильнодействующих, ядовитых и прочие специальные списки), определяются в порядке, установленном законодательством Кыргызской Республики.

151. На любом участке хранения (например, у производителя, дистрибьютора, оптовика, в аптеке или больнице) должно быть достаточное количество квалифицированного персонала, чтобы обеспечить сохранение качества фармацевтической продукции.

152. Персонал должен пройти обучение надлежащей практике хранения, законодательству, процедурам и мерам безопасности.

153. Сотрудники должны пройти специальное обучение и соблюдать стандарты личной гигиены и санитарии.

154. Сотрудники, работающие в зоне хранения, должны носить защитную или рабочую одежду, соответствующую выполняемой работе.

155. Необходимо следить, чтобы в помещения для хранения лекарственных средств не допускали посторонних лиц.

156. Помещение должно быть достаточно просторным, чтобы обеспечить упорядоченное хранение различных категорий материалов и средств, а именно: исходных и упаковочных материалов, промежуточных средств, готовой продукции, средств на карантине, а также забракованной, возвращенной и отозванной продукции.

157. Помещение для хранения лекарственных средств должно быть спроектировано или переоборудовано так, чтобы обеспечивать удовлетворительные условия хранения. В частности, помещение должно быть чистым, сухим, с приемлемой температурой. Если необходимы специальные условия хранения (например, температура или относительная влажность), эти условия следует обеспечить, периодически проверять, следить за параметрами и фиксировать их.

Материалы и лекарственные средства не должны храниться на полу, а вокруг них должно быть достаточно места для уборки и осмотра. Поддоны должны быть в хорошем состоянии и чистыми.

158. Помещение для хранения лекарственных средств должно быть чистым, нельзя допускать скопления мусора или появления вредителей и паразитов. Следует составить и письменно зафиксировать программу мероприятий по санитарному контролю, где будут указаны периодичность и методы уборки помещения; программу дезинсекции и дератизации. Средства для дезинсекции и дератизации должны быть безопасными, исключать риск загрязнения материалов и фармацевтических средств. Следует разработать специальные процедуры по уборке разлитых или рассыпанных медикаментов с целью полного устранения и предотвращения загрязнения других средств.

159. Отсеки погрузки и разгрузки должны защищать материалы и продукты от погодных воздействий. Помещение, где производится прием товара, должно быть оборудовано так, чтобы контейнеры с полученными материалами и лекарственными средствами в случае необходимости можно было почистить перед отправкой на хранение.

160. Помещение, в котором препараты хранятся на карантине, должно быть четко обозначено и доступ в него должен быть ограничен и разрешен только уполномоченному персоналу. Любая система, заменяющая физическую изоляцию, должна обеспечивать адекватную защиту. Например, можно использовать компьютеризированную систему, при условии, что она признана надежной в ограничении доступа.

161. Для отбора проб исходных материалов должно быть отведено отдельное помещение с соответствующими контролируемыми условиями. Если отбор проб производится в помещении для хранения продукции, необходимо позаботиться о предотвращении загрязнения или перекрестной контаминации. Следует разработать соответствующие процедуры по уборке помещения для отбора проб.

162. Для хранения забракованной, возвращенной, отозванной и просроченной продукции должна быть отведена отдельная территория, изолированная физически или другим надежным эквивалентным способом (например, электронным). Такие продукты и материалы, а также места их хранения должны быть четко обозначены.

163. Высокоактивные и радиоактивные материалы, наркотические средства и другие опасные материалы и фармацевтические продукты, а также пожаро- и взрывоопасные вещества (например, легковоспламеняющиеся жидкости и твердые вещества, газы под давлением) должны храниться в специально отведенных местах, оборудованных дополнительными средствами безопасности и охраны.

164. Материалы и лекарственные средства следует хранить так, чтобы не допустить загрязнения, смешивания и перекрестной контаминации.

165. Материалы и лекарственные средства должны храниться в условиях, обеспечивающих сохранение качества, а их запас должен постоянно обновляться. В первую очередь следует избавляться от продукции, у которой истекает срок годности (принцип "first expired/first out" (FEFO).

166. Забракованные материалы и лекарственные средства должны быть идентифицированы и отправлены на хранение в карантинных условиях, не допускающих использования продукции до принятия окончательного решения об их судьбе.

167. Поврежденные продукты должны быть изъяты и помещены отдельно.

168. Освещение в помещениях для хранения продукции должно обеспечивать точное и безопасное выполнение всех операций.

169. Условия хранения лекарственных средств и материалов должны соответствовать требованиям на этикетке, основанным на результатах исследований стабильности.

170. Рекомендуется использовать следующие формулировки инструкций на этикетках:

Указано на этикетке	Означает
Хранить при температуре не выше 30 град. Цельсия	От +2 град. Цельсия до +30 град. Цельсия
Хранить при температуре не выше 25 град. Цельсия	От +2 град. Цельсия до +25 град. Цельсия
Хранить при температуре не выше 15 град. Цельсия	От +2 град. Цельсия до +15 град. Цельсия
Хранить при температуре не выше 8 град. Цельсия	От +2 град. Цельсия до +8 град. Цельсия
Хранить при температуре не ниже 8 град. Цельсия	От +8 град. Цельсия до +25 град. Цельсия

Беречь от влаги	Не более чем 60% влажность при нормальных условиях хранения; отпускать пациенту во влагоустойчивой упаковке
Беречь от света	Отпускать пациенту в светозащитной упаковке

171. Нормальным условием хранения является хранение в сухом, хорошо проветриваемом помещении при температуре 15-25 град. Цельсия или, в зависимости от климатических условий, до 30 град. Цельсия. Посторонние запахи, другие источники загрязнения и интенсивный свет должны быть исключены.

172. Лекарственные средства, которые должны храниться при специфических условиях, требуют соответствующих инструкций по хранению. Отклонения от инструкций допускаются только на краткосрочный период (например, во время местных перевозок), если при этом специальные условия (например, постоянное хранение в холоде) не оговорены отдельно.

173. Письменные инструкции, а также отчеты о деятельности организации в помещениях для хранения лекарственных средств, включая работу с лекарственными средствами с истекшим сроком годности, хранятся в установленном порядке.

Инструкции и отчеты должны ясно описывать процедуры хранения и отражать перемещения материалов, лекарственных средств и информации в пределах организации на случай возникновения необходимости отзыва лекарственного средства.

174. Для каждого хранящегося материала или лекарственного средства необходимо иметь постоянную информацию, в письменном или электронном виде, с указанием условий хранения, каких-либо предосторожностей и дат повторного тестирования с соблюдением требований фармакопеи, признанных на территории Кыргызской Республики, не противоречащих законодательству Кыргызской Республики.

175. Отчеты о получении товаров должны содержать описание товара, данные о качестве, количестве и поставщике, номер партии, присвоенный поставщиком, дату получения, номер партии, присвоенный при получении, и дату истечения срока годности и храниться в установленном порядке.

176. При получении и отправке лекарственных средств осуществляется запись материалов по специфическому признаку в

установленном порядке (например по номеру партии).

177. При получении товара следует проверить полученную партию на соответствие заказу, а каждый контейнер физически верифицировать, т.е. проверить номер партии, тип материала (фармацевтического продукта) и его количество на соответствие этикетке.

178. Следует проверить единообразие контейнеров в партии и при необходимости разделить поставленные товары по номерам партий, если поставлено несколько партий товара.

179. Каждый контейнер необходимо проверить на наличие возможных загрязнений, нарушений или повреждений, и подозрительные контейнеры или, в случае необходимости, всю партию отправить на карантин с целью дальнейшего расследования.

180. При необходимости отбор проб должен осуществляться только специально обученным и квалифицированным персоналом в строгом соответствии с письменными инструкциями. Контейнеры, из которых забираются пробы, должны быть соответственно маркированы.

181. После отбора проб товары следует подвергнуть карантину. Партия должна быть изолирована в течение всего периода карантина и последующего хранения.

182. Лекарственные средства должны оставаться на карантине до получения официального разрешения на снятие карантина или отбраковку.

183. Следует принять меры по предотвращению использования отбракованных лекарственных средств. Эту продукцию следует хранить отдельно до момента утилизации или возврата поставщику.

184. Следует периодически проводить переучет продукции, сверяя записи с товарами, имеющимися в наличии.

185. При выявлении несоответствий необходимо проводить расследование с целью выявления непреднамеренных ошибок и/или некорректного отпуска.

186. На производственных предприятиях контейнеры с частично использованными материалами или лекарственными средствами следует надежно закрывать и повторно запечатывать, чтобы предотвратить порчу и/или загрязнение при последующем хранении. Лекарственные средства из открытых контейнеров или частично использованные должны применяться в первую очередь.

187. Лекарственные средства в поврежденной упаковке можно отпускать только в том случае, если установлено, что качество содержимого не пострадало. По возможности такие факты следует доводить до сведения лица, ответственного за контроль качества. Все предпринятые действия должны быть документально зафиксированы.

188. Запасы лекарственных средств следует регулярно проверять на наличие просроченных и вышедших из употребления лекарственных средств. Необходимо принять необходимые меры предосторожности, чтобы не допустить отпуска просроченных лекарственных средств.

189. Возвращенные и отозванные лекарственные средства должны пройти установленную процедуру возврата, а все записи и отчеты должны быть сохранены.

190. Возвращенные товары должны быть подвергнуты карантину. Хранить их вместе с другими товарами можно только по решению официального лица. Данное решение может быть принято на основании удовлетворительных результатов переоценки качества.

191. Любой повторно выпущенный в обращение товар должен быть идентифицирован и зарегистрирован документально.

192. При транспортировке лекарственных средств следует заботиться о сохранении целостности товаров и о соблюдении условий хранения.

193. Следует проявлять особую осторожность при использовании сухого льда в холодовых цепях. Кроме соблюдения обычных мер безопасности, необходимо следить, чтобы лекарственные средства не входили в контакт с сухим льдом, так как это может негативно отразиться на качестве лекарственных средств (например, привести к замораживанию).

194. Рекомендуется по возможности использовать приборы для контроля таких параметров, как, например, температура. Показания приборов необходимо фиксировать с целью последующей проверки.

195. Отправку и перевозку лекарственных средств следует осуществлять только после получения заказа на поставку. Получение заказа и отправка лекарственных средств должны быть документально зафиксированы.

196. Отправка должна быть организована и документально оформлена с учетом типа заказанных лекарственных средств и при соблюдении специальных предосторожностей.

197. Упаковка должна обеспечивать адекватную защиту от внешних воздействий и быть четко маркирована несмываемым маркером.

198. Необходимо хранить отчеты об отправке товара, где указаны:

- дата отгрузки;
- имя и адрес заказчика;
- описание продукции (наименование, лекарственная форма и сила действия (где необходимо), номер партии и количество);
- условия транспортировки и хранения.

199. Отчеты должны быть легко доступны и предоставляться по запросу.

Глава 10
Требования безопасности к процессу утилизации лекарственных средств

200. Лекарственные средства, не соответствующие требованиям безопасности и эффективности, лекарственные средства с истекшим сроком годности и фальсифицированные лекарственные средства подлежат утилизации.

201. Владелец лекарственных средств, непригодных к применению, подает заявку на их утилизацию в уполномоченный государственный орган Кыргызской Республики в области здравоохранения в сфере обращения лекарственных средств.

202. Утилизация лекарственных средств осуществляется с

соблюдением обязательных требований Закона Кыргызской Республики "Общий технический регламент по обеспечению экологической безопасности в Кыргызской Республике".

203. Утилизация лекарственных средств проводится комиссионно в присутствии владельца лекарственных средств.

204. Комиссия создается уполномоченным государственным органом Кыргызской Республики в области здравоохранения в сфере обращения лекарственных средств и включает в состав не менее пяти человек, в том числе представителей уполномоченных органов в области санитарно-эпидемиологического надзора, таможенной службы, внутренних дел, охраны окружающей среды. Комиссию возглавляет представитель уполномоченного государственного органа Кыргызской Республики в области здравоохранения в сфере обращения лекарственных средств.

205. При необходимости, комиссия может привлечь к работе других специалистов, независимых экспертов.

206. Результаты работы комиссии оформляются актом, в котором указываются: дата, место утилизации; состав комиссии по утилизации; основание для утилизации; сведения о лекарственном средстве с указанием лекарственной формы, дозировки, единицы измерения, серии и количестве утилизируемого лекарственного средства, а также сведения о таре или упаковке; наименование производителя лекарственного средства; наименование владельца или собственника лекарственного средства; способ утилизации.

207. Запрет на реализацию забракованной продукции накладывается уполномоченным государственным органом Кыргызской Республики в области здравоохранения в сфере обращения лекарственных средств на любом этапе обращения (таможенное оформление, производство, хранение, реализация и пр.) и оформляется в форме предписания.

208. Все расходы, связанные с отзывом непригодных лекарственных средств из реализации, работой комиссии, хранением, транспортировкой, испытаниями, переработкой, вывозом, отправкой поставщику (заводу-производителю), а также выполнением процедуры уничтожения лекарственной продукции, признанной непригодной к применению, несет производитель (владелец/продавец).

209. До принятия решения комиссия обязана по просьбе производителя (владельца/продавца) повторно провести контрольные испытания забракованной продукции в любой по его желанию испытательной лаборатории, аккредитованной в установленном порядке.

210. Утилизация проводится в присутствии всех членов комиссии, в течение 1 месяца со дня поступления заявки на утилизацию, представленной производителями (владельцами/продавцами) в уполномоченный государственный орган Кыргызской Республики в области здравоохранения в сфере обращения лекарственных средств.

211. Ответственность за утилизацию лекарственных средств несут субъекты обращения - производители (владельцы/продавцы) лекарственных средств в соответствии с законодательством Кыргызской Республики.

212. Способ обезвреживания и утилизации лекарственных средств

выбирается в каждом конкретном случае в зависимости от природы утилизируемых веществ, их количества, местных условий, в которых проводится утилизация.

213. Утилизация лекарственных средств осуществляется следующими способами:

1) непригодные лекарственные средства должны быть денатурированы резко пахнущим (керосин, фенол, хлорная известь и др.) или красящим веществом, придающим данной продукции окраску;

2) жидкие лекарственные формы (растворы для инъекций в ампулах, в полиэтиленовых пакетах, во флаконах, в аэрозольных баллонах, микстуры, капли и т.д.) утилизируют путем раздавливания (ампулы) с последующим разведением содержимого ампул, пакетов и флаконов водой в соотношении 1:100 и сливом образующегося раствора в промышленную канализацию (в аэрозольных баллонах предварительно делаются отверстия); остатки ампул, аэрозольных баллонов, пакетов и флаконов вывозятся обычным порядком, как производственный или бытовой мусор;

3) твердые лекарственные формы (порошки, таблетки, капсулы и т.д.), содержащие водорастворимые субстанции лекарственных средств, подлежат после дробления до порошкообразного состояния разведению водой в соотношении 1:100 и сливу образующейся суспензии (или раствора) в промышленную канализацию;

4) твердые лекарственные формы (порошки, таблетки, капсулы и т.д.), содержащие субстанции лекарственных средств, нерастворимые в воде, мягкие лекарственные формы (мази, суппозитории и т.д.), трансдермальные формы лекарственных средств, а также фармацевтические субстанции утилизируются путем сжигания;

5) огнеопасные, взрывоопасные лекарственные средства, радиофармацевтические препараты, а также лекарственное растительное сырье с повышенным содержанием радионуклидов утилизируются в особых условиях по специальной технологии, имеющейся в распоряжении организации по утилизации;

6) иммунобиологические препараты в ампулах и флаконах инактивируются в автоклавах, ампулы и флаконы раздавливаются и сжигаются;

7) лекарственное растительное сырье утилизируется путем сжигания. Сжигание производится на открытом месте, на расстоянии не менее 1 км от жилья и общественных зданий, проезжих дорог и лесонасаждений, на площадке, окопанной канавой.

214. При закапывании в землю соблюдаются следующие меры предосторожности:

- выкапывают яму на расстоянии не менее 1 км от жилья, водных источников и пастбищ скота;

- глубина ямы не менее 1 м, на дно ямы укладывается глиняный "замок". Дно ямы должно отстоять не менее чем на 0,5-1 м от уровня грунтовых вод;

- сверху ямы укладывается насыпь земли высотой 0,5 м.

215. Наркотические средства, психотропные вещества и их прекурсоры, подлежащие национальному контролю, дальнейшее использование которых в медицинской практике признано

нецелесообразным, утилизируются в соответствии с законодательством Кыргызской Республики.

Глава 11
Требования к инструкции по применению, маркировке и упаковке лекарственных средств

216. Инструкция по применению утверждается уполномоченным государственным органом Кыргызской Республики в области здравоохранения в сфере обращения лекарственных средств (далее - инструкция) и предназначена для предоставления достоверной и исчерпывающей информации о лекарственном средстве, обеспечения безопасного и рационального его применения и назначения, а также в целях защиты потребителей от отрицательных последствий, которые могут наступить в результате неправильного применения.

217. Лекарственные средства должны поступать в обращение только с инструкцией по применению, вложенной в упаковку, либо ее текст без сокращения может быть размещен на упаковке и содержать следующие данные на государственном и официальном языках:

1) международное непатентованное наименование (МНН) лекарственного средства, торговое (патентованное) наименование, химическое рациональное наименование. Если препарат не является индивидуальным химическим веществом, приводится его состав, источник получения;

2) указание всех активных веществ в качественном и количественном выражении и всех вспомогательных веществ в качественном выражении, с использованием их общепринятых наименований (для каждой выпускаемой формы лекарственного средства);

3) указание лекарственной формы лекарственного средства. При необходимости, указать, предназначен ли продукт для детей, подростков или взрослых;

4) фармакотерапевтическая группа лекарственного препарата и/или групповую принадлежность по классификации лекарственных веществ (по рекомендованной анатомическо-терапевтическо-химической классификации (АТХ);

5) фармакодинамика (в данной рубрике приводится механизм действия, основные фармакологические и иные биологические свойства препарата, из которых вытекают показания к применению);

6) фармакокинетика (в данной рубрике приводятся сведения о всасывании, распределении, метаболизме и выведении препарата, из которых вытекают дозировки и интервал между приемами лекарства);

7) показания к медицинскому применению;

8) противопоказания к медицинскому применению;

9) режим дозирования и путь введения, длительность лечения, если ее следует ограничить;

10) меры предосторожности при медицинском применении;

11) симптомы передозировки, меры помощи при передозировке;

12) указания, если необходимо, об особенности действия

лекарственного средства при первом приеме или его отмене;

13) указания, если необходимо, о действиях врача и пациента при пропуске приема одной или нескольких доз лекарственного препарата;

14) описание нежелательных реакций, которые могут наблюдаться при обычном применении лекарственного средства и, при необходимости, меры, которые должны быть предприняты в таких случаях. Также должна содержаться просьба к пациенту в случае выявления нежелательной реакции, не указанной в листке-вкладыше, обращаться к лечащему врачу или фармацевту;

15) взаимодействие с другими лекарственными препаратами и/или другими веществами (например, с табаком, алкоголем, пищевыми средствами), которое может повлиять на действие лекарственного средства;

16) сведения о возможности медицинского применения у беременных, женщин кормящих грудью, несовершеннолетних, людей пожилого возраста, пациентов со специфическими видами патологии;

17) сведения о возможном влиянии лекарственного средства на способность управлять транспортными средствами или механизмами при необходимости;

18) срок годности, а также указание, что лекарственное средство по истечении срока годности не должно применяться;

19) условия хранения (при необходимости, особые условия хранения, предупреждение о визуальных признаках непригодности лекарственного средства (если таковые имеются);

20) условия отпуска лекарственного средства из аптек;

21) название, юридический и фактический адреса организации-производителя лекарственного средства;

22) дату утверждения (или последнего пересмотра) инструкции по применению.

218. Текст инструкции по применению составляется с использованием четких и понятных для потребителя терминов, но при этом в инструкции должны быть надлежащим образом отражены необходимые медицинские и научные данные.

219. При государственной регистрации/перерегистрации лекарственного средства проводится анализ инструкции по применению на предмет достоверности сведений о побочных действиях, показаниях по применению, дозах, способах введения, мерах предосторожности, первой помощи при передозировке.

220. Упаковка и маркировка лекарственных средств должны обеспечивать их безопасность и неизменность идентификационных признаков при обращении лекарственных средств в течение срока годности.

221. Маркировка лекарственных средств и упаковка лекарственных средств должны осуществляться в соответствии с требованиями настоящего Регламента.

222. Маркировка лекарственных средств, содержащая информацию для потребителя, должна быть представлена для каждого лекарственного средства в виде текста, отдельных графических, цветовых знаков (условных обозначений) и/или рисунков и их

комбинаций, нанесенных непосредственно на упаковку (тару), и содержаться в инструкции по применению.

223. Информация для потребителя на внутренней (первичной) и внешней (вторичной) упаковках лекарственных средств должна приводиться на государственном и/или на официальном языках.

На внешней (вторичной) упаковке лекарственного средства, а при ее отсутствии - на внутренней (первичной) упаковке должна быть указана следующая информация:

- название лекарственного средства, с указанием дозировки и лекарственной формы и, при необходимости, с указанием, предназначено ли лекарственное средство для детей, подростков или взрослых. Если лекарственное средство содержит не более трех активных веществ, также должны быть указаны их международные непатентованные наименования, при отсутствии таковых - иные общепринятые названия;
- перечень активных веществ (общепринятые названия) в качественном и количественном выражении с указанием их количества на единицу дозирования или, в зависимости от способа введения, на единицу объема или массы;
- лекарственная форма с указанием содержимого в единицах массы, объема или по количеству доз лекарственного средства;
- способ применения и, при необходимости, путь введения;
- предупреждение, что лекарственное средство следует хранить в недоступном для детей месте;
- при необходимости, особые предостережения относительно лекарственного средства;
- дата истечения срока годности (месяц/год);
- особенности хранения, при наличии таковых;
- при необходимости, особые предупреждения по обращению с неиспользованным остатком лекарственного средства и/или упаковкой, которая остается после использования лекарственного средства;
- название владельца регистрационного удостоверения и/или его логотип;
- название и адрес организации-производителя;
- номер серии лекарственного средства;
- условия отпуска лекарственного средства из аптек (по рецепту или без рецепта врача).

2) На внутренней (первичной) упаковке, которая помещается во внешнюю (вторичную) упаковку, соответствующую требованиям предыдущего пункта настоящей главы, указывается, как минимум, следующая информация:

- название лекарственного средства и, при необходимости, путь введения;
- название владельца регистрационного удостоверения и/или его логотип;
- способ введения;
- дата истечения срока годности лекарственного средства;
- номер серии;
- содержание по массе, объему и единицам дозирования.

Допускается использование стикеров при ввозе ограниченного количества дорогостоящих, редко применяемых, орфанных препаратов. Нанесение стикеров на потребительскую упаковку осуществляется в порядке, установленном уполномоченным государственным органом Кыргызской Республики в области здравоохранения в сфере обращения лекарственных средств.

224. Информация, размещаемая на упаковке, указанная в предыдущем пункте настоящей главы, может быть нанесена любым способом, должна быть указана четко, понятно, без сокращения и быть устойчивой к стиранию.

225. На этикетке и, в соответствующих случаях, в инструкции по применению для гомеопатических лекарственных средств должна быть приведена следующая информация:

- научное название сырья с последующим указанием степени разведения, применяя символы фармакопеи. Если гомеопатическое лекарственное средство состоит из двух или более видов сырья, научные названия таких видов сырья на упаковке могут быть дополнены придуманным названием гомеопатического лекарственного средства;
- название и адрес организации-производителя;
- способ применения и, при необходимости, путь введения;
- дата истечения срока годности (месяц, год);
- лекарственная форма;
- содержимое упаковки в форме выпуска для продажи;
- условия хранения;
- при необходимости, особые предостережения относительно лекарственного средства;
- номер серии;
- надпись "гомеопатическое лекарственное средство";
- предупреждение о необходимости консультации с врачом при наличии симптомов заболевания.

226. Маркировка и инструкция по применению лекарственного средства из растительного сырья должны содержать следующую дополнительную информацию:

- указание, что лекарственное средство является лекарственным средством из растительного сырья;
- указание, что потребитель должен проконсультироваться с врачом, если симптомы заболевания при применении лекарственного средства не исчезают, или если выявлены нежелательные эффекты, не указанные в инструкции по применению;
- надпись "Продукция прошла радиационный контроль".

227. Маркировка на этикетке биологически активных добавок должна содержать следующую информацию:

- наименование БАД;
- состав БАД с указанием ингредиентов в порядке, соответствующем их убыванию в весовом или процентном выражении, без обязательного указания количества каждого из ингредиентов в весовом или процентном выражении. Допускается указывать вспомогательные ингредиенты отдельно в порядке убывания их весового или процентного соотношения;

- при использовании в составе БАД пищевых веществ (аминокислоты, жирные кислоты, углеводы, витамины, минеральные вещества, микроэлементы, пищевые волокна) на этикетке указывается количественное содержание и процент от рекомендуемой суточной дозы потребления каждого из веществ. При этом допустимо указывать витамины не в порядке убывания их весового или процентного соотношения, а по группам витаминов;

- на этикетке указывается информация о том, источником каких биологически активных веществ является БАД в соответствии со свидетельством о государственной регистрации (или регистрационным удостоверением, или санитарно-эпидемиологическим заключением);

- область применения БАД;

- БАД имеют надпись "Не является лекарством!";

- название организации-изготовителя и ее юридический адрес (для импортных БАД - страна и фирма-изготовитель);

- дата изготовления (месяц, год);

- срок годности;

- условия хранения;

- способ применения;

- рекомендации по применению;

- противопоказания;

- особые условия реализации (при необходимости).

228. Маркировка и инструкция по применению лекарственных средств, предназначенных для клинических исследований, должны содержать следующую дополнительную информацию:

- надпись: "Для клинических исследований";

- указание, что потребитель должен сообщать врачу обо всех возникающих нежелательных эффектах при применении лекарственного средства.

229. Каждая упаковка (этикетка) лекарственного средства, изготовленного в аптеке, в обязательном порядке должна содержать следующую информацию:

- наименование лекарственного средства;

- состав лекарственного средства с указанием количественного содержания всех активных веществ;

- название и местонахождение аптечного учреждения, а также адрес аптеки, если они не совпадают (для аптечных учреждений);

- фамилия, имя и (в случае, если имеется) отчество индивидуального предпринимателя и информация о государственной регистрации индивидуального предпринимателя, а также адрес аптеки (для индивидуального предпринимателя);

- дата истечения срока годности;

- способ применения;

- в случае изготовления дозированной формы лекарственного средства - доза и, в соответствующих случаях, количество доз в упаковке;

- условия хранения с указанием температурного режима (при необходимости);

- предупредительную надпись "хранить в недоступном для детей

месте".

230. Маркировка, упаковка лекарственных средств и инструкция по применению должны отвечать требованиям настоящего Регламента.

231. В тех случаях, когда требования к маркировке и инструкции не выполняются и владелец регистрационного удостоверения не принял мер после получения им предупреждения уполномоченного государственного органа Кыргызской Республики в области здравоохранения в сфере обращения лекарственных средств, последний вправе временно приостановить действие регистрации/перерегистрации до тех пор, пока маркировка и инструкция по применению не будут приведены в соответствие с требованиями настоящего Регламента.

В исключительных случаях (эпидемиологическая ситуация, отсутствие на рынке или повышенный спрос), по решению уполномоченного государственного органа Кыргызской Республики в области здравоохранения в сфере обращения лекарственных средств допускается реализация на территории Кыргызской Республики лекарственных средств, отличающихся по маркировке и упаковке от образца, представленного при государственной регистрации, при условии соответствия их требованиям безопасности.

Глава 12
Требования безопасности при рекламе лекарственных средств

232. Реклама лекарственных средств осуществляется в соответствии с требованиями законодательства Кыргызской Республики о рекламе.

233. Информационно-рекламные материалы, о лекарственных средствах должны соответствовать следующим условиям:

- должны быть надежными, достоверными, современными, доказательными, и/или иметь соответствующую иллюстрацию к рекламному тексту;
- распространяются на государственном и/или официальном языках;
- не должны представлять лекарственное средство как уникальное, наиболее эффективное, наиболее безопасное, исключительное по отсутствию побочных эффектов;
- не должны вводить в заблуждение относительно состава, происхождения, новизны или патентованности лекарственного средства;
- не должны содержать утверждений о том, что действие лекарственного средства гарантировано;
- не должны сравнивать лекарственное средство с другими лекарственными средствами в целях усиления рекламного эффекта;
- не должны создавать впечатление ненужности медицинских консультаций или хирургических операций;
- не должны подрывать репутацию предприятий-производителей лекарственного средства, веру потребителей в действие лекарственных средств;
- не должны использовать образ врача, фармацевта, ссылаться на рекомендации ученых, известных людей, работников здравоохранения,

излечившихся пациентов и содержать информацию, направленную исключительно или преднамеренно на детей;

- не должны указывать на лечебные свойства пищевых добавок, биологически активных добавок, косметических средств, средств гигиены, если они не зарегистрированы в качестве лекарственных средств.

234. Запрещается реклама:

- лекарственных средств, отпускаемых по рецепту врача;
- лекарственных средств, применяемых при тяжелых состояниях, лечить которые может только квалифицированный врач;
- незарегистрированных в Кыргызской Республике лекарственных средств;
- наркотических, психотропных веществ, их аналогов и прекурсоров.

235. Реклама лекарственных средств подразделяется на рекламу, предназначенную для специалистов и рекламу среди населения.

236. Требования к рекламе, предназначенной для специалистов:

1) реклама лекарственных средств, предназначенная для специалистов, допускается в специализированных изданиях, через справочно-информационные центры, на конференциях, симпозиумах, выставках и иных мероприятиях, не запрещенных законодательством Кыргызской Республики;

2) реклама, предназначенная для специалистов, должна полностью соответствовать перечню научных данных о лекарственном средстве и содержать следующие сведения:

- наименование активного компонента, с использованием международного непатентованного наименования (МНН) или одобренного общеупотребительного наименования лекарственного средства;
- торговое наименование;
- содержание активного компонента в дозе, необходимой для приема;
- утвержденные уполномоченным органом показания к применению;
- дозировка и порядок приема;
- побочные явления и основные нежелательные реакции;
- информация по противопоказаниям, предупреждениям и случаям, когда данное лекарственное средство следует применять осторожно;
- названия других компонентов данного лекарственного средства, о которых известно, что они могут вызывать побочные реакции;
- взаимодействие с другими лекарственными средствами;
- название и адрес производителя или дистрибьютора;
- ссылка на соответствующие научные источники;

3) если в рекламном объявлении опущены полные сведения о лекарственном средстве, необходимо сделать ссылку на источник получения информации;

4) независимо от формы реклама должна соответствовать фармакологическим данным о лекарственных средствах, полученным при клинических исследованиях лекарственных средств.

237. Требования к рекламе лекарственных средств среди населения:

1) реклама для широких слоев населения должна оказывать информационную помощь людям в принятии рационального решения по использованию лекарственных средств, которые официально имеются в продаже, отпускаемые без рецепта врача;

2) потребителям необходимо дать точную и правдивую информацию о цене;

3) реклама лекарственных средств, предназначенная для населения, должна излагаться в доступной форме и содержать следующие сведения:

- наименование активного компонента, с использованием международного непатентованного наименования (МНН);
- торговое наименование;
- основные показания к применению;
- основные меры предосторожности, противопоказания и специальные предостережения для беременных, кормящих матерей, детей, людей преклонного возраста и т.д.;
- название и адрес производителя или дистрибьютора.

238. Порядок контроля над рекламой лекарственных средств определяется Правительством Кыргызской Республики.

Глава 13
Требования к продвижению лекарственных средств

239. При продвижении лекарственных средств на рынок требуется учитывать этические критерии, установленные настоящим Регламентом.

240. Требования настоящей главы распространяются на производителей лекарственных средств, дистрибьюторов, медицинских представителей, поставщиков лекарственных средств, работников медицинских и фармацевтических организаций, занимающихся назначением, отпуском и распределением лекарственных средств, медицинские и другие учебные заведения, профессиональные ассоциации, группы пациентов и потребителей, профессиональные и общественные средства массовой информации.

241. Не допускается продвижение лекарственных средств, отпускаемых по рецепту врача, направленное на лиц, не являющихся специалистами здравоохранения.

242. Требования предыдущего пункта не распространяются на продвижение иммунобиологических лекарственных средств, используемых в программах вакцинации, проводимых в соответствии с национальным календарем профилактических прививок и календарем прививок по эпидемическим показаниям.

243. Не допускается продвижение лекарственных средств посредством телемагазинов (телешопов), посредством распространения бесплатных образцов лекарственных средств среди лиц, не являющихся специалистами здравоохранения, в том числе проведение дегустаций и проб лекарственных средств.

244. Не допускается использование лекарственных средств в качестве призов и поощрений.

245. Фармацевтические компании обязуются информировать своих

медицинских представителей, других своих сотрудников и дистрибьюторов, с которыми работают, о том, что они должны придерживаться требований настоящего Регламента.

246. Материалы, используемые при продвижении лекарственных средств, должны базироваться на данных, утвержденных при регистрации лекарственных средств в Кыргызской Республике, должны быть надежными, точными, правдивыми, достоверными, доказательными и соответствовать общепринятым этическим нормам и правилам. Они не должны содержать вводящие в заблуждение или непроверенные выводы, нельзя упускать какую-либо часть информации, что может повлечь за собой неоправданное использование лекарств или ненужный риск.

247. Медико-фармацевтическая информация, которая предоставляется специалистам здравоохранения, не должна:

- предоставлять неправдивые или умышленно искаженные факты и/или данные в отрыве от контекста, что может ввести в заблуждение участников обращения лекарственных средств;
- искусственно преувеличивать эффекты лекарственного средства;
- содержать утверждения о полном отсутствии у лекарственного средства нежелательных эффектов;
- содержать утверждения, которые непосредственно или опосредованно заявляют о 100% эффективности и/или безопасности лекарственного средства;
- содержать определения "безопасный" без детального обоснования его применения;
- содержать определение "новый" по отношению к лекарственному средству, после регистрации которого, прошло более 2 лет;
- наносить любой вред репутации лекарственных средств и/или фармацевтических компаний, которые конкурируют с данным лекарственным средством и/или фармацевтической компанией;
- содержать данные, которые создают впечатление, что медицинская консультация или хирургическая операция не является обязательной при употреблении промотированного лекарственного средства.

248. Неприемлемыми действиями с информацией о лекарственном средстве со стороны фармацевтической компании являются следующие:

- копирование и/или воспроизведение в измененном или неизменном виде рекламных материалов конкурентных средств и ссылка на них в промоционных материалах конкретного лекарственного средства;
- предоставление информации рекламного характера о лекарственных средствах, которые не зарегистрированы в Кыргызской Республике.

249. Если материалы рекламного характера содержат сведения о цене лекарственного средства и/или ценовом сравнении с конкурентными лекарственными средствами, обязательно указываются дата сравнения и источник информации.

250. При ссылках на проведение исследования необходимо точно обозначить дату, источник и/или автора исследования.

251. Если данные, которые приводятся, были получены in vitro или при исследованиях на животных, - необходимо это четко

обозначить во избежание неверной интерпретации фактов.

252. Любой носитель информации, который рекламирует лекарственное средство, обязательно должен содержать:

- торговое и непатентованное название лекарственного средства;
- инструкцию по применению с обязательным указанием показаний, противопоказаний, побочных действий и особенных предостережений, и условий отпуска из аптек;
- регистрационный номер, дату регистрации и срок регистрации в Кыргызской Республике;
- название компании производителя и ее юридический адрес в Кыргызской Республике;
- ссылку на источники информации при цитировании, указании фактов и данных;
- обозначение рецептурного статуса лекарственного средства - например "Отпускается по рецепту врача" или обозначение безрецептурного статуса лекарственного средства - например "Отпускается без рецепта";
- точную дату выпуска этого носителя информации.

253. Медицинские представители фармацевтических компаний, во время визитов к специалистам здравоохранения собирают и предоставляют в представительства своей компании информацию о случаях побочного действия лекарственных средств, которые рекламируются, для дальнейшей передачи этой информации в штаб-квартиру компании или на завод-производитель лекарственных средств.

254. Фармацевтическая компания также назначает лицо, ответственное за контроль рекламной информации и промоционные материалы. Кроме прочего, определенного компанией, это лицо отвечает за:

- предоставление образцов рекламы и информации по требованию уполномоченного государственного органа Кыргызской Республики в области здравоохранения в сфере обращения лекарственных средств;
- обучение персонала, чьи действия связаны с промоцией продукции;
- соответствие рекламной информации требованиям действующего законодательства.

255. Медицинские представители фармацевтических фирм должны иметь соответствующее медицинское образование и должны быть соответственно обучены. Они должны владеть научными данными в объеме, достаточном для того, чтобы предоставлять точную и как можно более полную информацию о лекарственных средствах, которые они продвигают.

256. Руководители фармацевтических фирм ответственны за начальную и последующую подготовку медицинских представителей, в частности, инструктирование по вопросам этичного поведения, принимая во внимание требования настоящего Регламента по продвижению лекарственных средств на рынок в Кыргызской Республике.

257. Руководители фармацевтических фирм несут ответственность за заявления и деятельность своих медицинских представителей при продвижении лекарственных средств на рынок в Кыргызской Республике.

258. Медицинские представители должны предоставлять фармацевтам и врачам, назначающим лекарственные средства, полную и непредвзятую информацию по каждому из рассматриваемых лекарственных препаратов, подобную той, которая предоставляется в утвержденных научных спецификациях или других аналогичных источниках информации.

259. Фармацевтические компании могут:

- предоставлять специалистам здравоохранения научно-практическую информацию в виде справочной литературы, научных журналов, медицинской литературы, медицинских CD, оплачивать подписку на профессиональные издания в сфере здравоохранения и др.;
- предоставлять специалистам здравоохранения целевое финансирование, в том числе на исследования, усовершенствование практики, закупку важного медицинского оборудования (и/или благотворительные взносы на медицинское оборудование), медицинских услуг (и/или благотворительные взносы на медицинские услуги) и др., при условии, что это не делается в обмен на выписывание лекарственных средств специалистами здравоохранения;
- предоставлять специалистам здравоохранения спонсорскую помощь для участия в специализированных научно-практических мероприятиях (симпозиумах, конференциях, семинарах) в форме оплаты регистрационного взноса, проезда;
- предоставлять благотворительные взносы (пожертвования) организациям, которые вовлечены в культурную, благотворительную, общественную, образовательную, гуманитарную, филантропическую, спортивную деятельность, а также деятельность, связанную со здравоохранением. Любой вид благотворительного взноса должен быть полностью прозрачным, гласным и соответствовать законодательству.

260. В своем взаимодействии со специалистами здравоохранения фармацевтическим компаниям категорически запрещается:

- предоставление в любой форме (как финансовой, так и не финансовой) поощрения за назначение пациентам лекарственных средств;
- организация любых конкурсов, акций, и так далее, которые направлены на специалистов здравоохранения и целью которых является получение материальной выгоды специалистами здравоохранения в зависимости от назначения или рекомендаций определенных лекарственных средств;
- существование причинно-следственной связи между получением специалистами здравоохранения любых материальных стимулов и фактом назначения ими пациентам лекарственного средства;
- предоставление рецептурных бланков, которые сами копируются, и могут послужить для последующего контроля частоты назначения определенных лекарственных средств конкретным врачом.

261. Бесплатные образцы лекарственных средств разрешается предоставлять лицам, уполномоченным назначать лекарственные средства, при соблюдении следующих условий:

- ограниченное количество образцов каждого рецептурного лекарственного средства, один раз в год;
- образцы должны предоставляться только после письменного

запроса получателя, на котором имеются подпись и дата;

- лица, которые предоставляют образцы, должны иметь адекватную систему контроля и учета;

- каждый образец должен быть идентифицирован с продуктом, поставленным на рынок в минимальном количестве;

- каждый образец должен быть маркирован как бесплатный образец лекарственного препарата, его нельзя использовать для перепродажи или в иных корыстных целях;

- каждый образец должен сопровождаться копией краткой характеристики лекарственного средства;

- запрещается предоставление образцов лекарственных средств, содержащих психотропные или наркотические вещества, соответствующие определениям международной конвенции.

262. Могут представляться бесплатные образцы только зарегистрированных лекарственных средств. Данное требование не распространяется на случаи проведения клинических исследований.

263. В качестве бесплатных образцов могут распространяться только упаковки лекарственных средств, сопровождаемые инструкцией и имеющие дополнительную маркировку "бесплатный образец - не для продажи".

264. Научно-информационные мероприятия полезны для распространения информации. Первостепенное значение имеет научное содержание таких мероприятий. Их образовательную ценность можно повысить, если в них принимают участие научные и профессиональные организации.

265. О спонсорской помощи со стороны фармацевтической компании или со стороны фирмы-дистрибьютора должно быть заявлено заранее, перед каждым совещанием и во всех протоколах. В протоколах также должны быть отражены все выступления и дискуссии.

266. Любая поддержка врачей, ведущих индивидуальную практику, позволяющая им принять участие в международных или организуемых внутри страны мероприятиях (симпозиумах), не должна ставиться в зависимость от каких-либо обязательств, содействовать продвижению какой-либо медицинской продукции.

267. Следует отдельно проводить мероприятия по информированию о новых результатах исследований для специалистов и для представителей СМИ. При смешанном участии представителей СМИ и научной прессы в научно-информационных мероприятиях (симпозиумы, конференции, съезды и т.п.) рекомендуется предоставлять в их распоряжение отдельные специально подготовленные папки с пометками "для специальной прессы" и "для представителей СМИ".

268. Постмаркетинговые научные исследования и наблюдения не должны быть использованы в качестве замаскированной формы содействия продвижению лекарственных средств на рынок.

269. Результаты постмаркетинговых научных исследований и наблюдений не могут быть использованы в рекламе для населения, если полученные в соответствии с ними данные о расширенных показаниях не утверждены уполномоченным государственным органом Кыргызской Республики в области здравоохранения в сфере обращения

лекарственных средств.

270. Результаты текущих исследований или результаты исследований, находящихся в стадии анализа и обработки, не должны представляться как окончательные.

271. Публичные, адресованные широкой аудитории выступления специалистов-медиков с рекомендациями по применению препарата, основанные на собственном опыте, но не соответствующие утвержденным фармакологическим данным, считаются некорректными.

272. Научные публикации результатов постмаркетинговых научных исследований и наблюдений не могут служить основанием для внедрения в практику обсуждаемых средств до момента официального разрешения уполномоченного государственного органа Кыргызской Республики в области здравоохранения в сфере обращения лекарственных средств.

273. В рекламе для специалистов результаты постмаркетинговых научных исследований и наблюдений могут использоваться только после их публикации и должны содержать ссылки на источник.

274. В информационных материалах, касающихся результатов постмаркетинговых научных исследований и наблюдений, помимо МНН (международного непатентованного наименования) следует указывать торговую марку лекарственного средства. При ссылках на эти результаты в публикациях и/или информационных материалах, касающихся воспроизведенных (генерических) препаратов с тем же МНН, следует указывать торговую марку лекарственного средства, явившегося результатом исследования.

275. Специалисты здравоохранения могут в качестве консультантов предоставлять фармацевтическим компаниям следующие услуги, получая за них оплату:

- проведение тематических исследований, связанных с лекарственным средством производства компании;
- презентации на информационно-образовательных мероприятиях, организованных фармацевтическими компаниями (семинарах, конференциях, круглых столах и так далее).

276. Специалист здравоохранения может рассматриваться как консультант, если:

- существует письменное трудовое соглашение, подписанное двумя сторонами (специалистом здравоохранения и фармацевтической компанией, которое содержит четкое описание консультативных услуг, которые будут предоставляться;
- потребность фармацевтической компании в данном перечне услуг должна быть четко обоснована;
- отбор консультантов производится на основе уровня подготовки специалистов здравоохранения и его (ее) способности достичь образовательной или научной цели, поставленной компанией, а не на основе согласия и/или возможности назначать пациентам лекарственное средство производства компании;
- место и обстоятельства встреч с консультантом с целью использования его/ее услуг соответствуют назначению консультанта (лечебно-профилактические учреждения, медицинские учебные учреждения, конференц-центры и так далее);

- гостеприимство, связанное со встречами с консультантами, является незначительным по стоимости и второстепенным по отношению к главной цели (научной, практической) встречи;

- размер вознаграждения, которое получает консультант за свои услуги, находится в рамках рыночной стоимости данного типа услуг.

277. В случае если фармацевтическая компания нанимает консультанта для проведения исследований, связанных с лекарственным средством ее производства, существует письменный протокол исследования.

278. Включение лекарственных средств в перечень жизненно-важных лекарственных средств (ПЖВЛС) Кыргызской Республики должно основываться на принципах отбора фармацевтических препаратов, соответствующих критериям отбора основных лекарственных средств:

- приоритет должен принадлежать лекарственным средствам с доказанной эффективностью и безопасностью;

- выбор должен производиться из тех лекарственных средств, которые прошли рандомизированные контролируемые клинические исследования;

- новые лекарственные средства включаются в перечень только в том случае, когда они имеют очевидные преимущества перед давно использующимися лекарственными средствами;

- каждое лекарственное средство должно отвечать стандартам по качеству, включая, при необходимости, биологическую доступность и стабильность при соответствующих условиях хранения и использования;

- необходимо учитывать соотношение стоимость - эффективность для конкретного лекарственного средства;

- большинство основных лекарственных средств должны состоять из монокомпонентных соединений. Фиксированные комбинации действующих веществ приемлемы только в том случае, если комбинация имеет доказанное преимущество над монокомпонентным соединением, для достижения лучшего терапевтического эффекта, безопасности, удобства в применении или стоимости;

- лекарственные средства, отобранные в перечень жизненно-важных лекарственных средств, вносятся под международными непатентованными названиями (МНН).

Глава 14
Оценка соответствия лекарственных средств

279. Оценка соответствия лекарственных средств проводится в следующих формах:

- государственная регистрация/перерегистрация;
- государственный контроль;
- государственный надзор.

280. Государственной регистрации и перерегистрации подлежат: новые лекарственные средства; лекарственные средства, зарегистрированные ранее, но произведенные в других лекарственных формах, с новой дозировкой или другим составом вспомогательных веществ; новые комбинации зарегистрированных ранее лекарственных

средств; воспроизведенные лекарственные средства (генерики); гомеопатические лекарственные средства; биологически активные пищевые добавки; медицинские иммунобиологические препараты; лечебно-косметические средства.

281. Государственной регистрации и перерегистрации не подлежат лекарственные средства, которые изготавливаются в аптеках по рецептам врачей и по требованию лечебно-профилактических организаций из разрешенных к применению действующих и вспомогательных веществ; для личного использования отдельным физическим лицом; лекарственные средства, предназначенные для клинических исследований в Кыргызской Республике; для лекарственных средств, поступающих на территорию Кыргызской Республики по специальному решению Правительства Кыргызской Республики в порядке экстренной помощи для спасения жизни и здоровья людей, пострадавших в чрезвычайных ситуациях; радиофармацевтические средства, приготовленные исключительно из зарегистрированных источников радионуклидов, комплектов радионуклидов или предшественников радионуклидов в соответствии с инструкциями производителя во время применения лицом или учреждением, уполномоченным применять такие лекарственные продукты в организациях здравоохранения.

282. Государственную регистрацию/перерегистрацию и внесение изменений в регистрационное досье лекарственного средства осуществляет уполномоченный государственный орган Кыргызской Республики в области здравоохранения в сфере обращения лекарственных средств.

283. Государственная регистрация/перерегистрация лекарственного средства осуществляется на имя юридического лица, указанного в заявлении на регистрацию/перерегистрацию и поданного в уполномоченный государственный орган Кыргызской Республики в области здравоохранения в сфере обращения лекарственных средств разработчиком лекарственного средства или другим юридическим лицом по поручению организации-разработчика лекарственного средства.

284. Государственная регистрация и перерегистрация запрещаются для лекарственных средств под одним торговым наименованием, при этом имеющих разный состав действующих веществ.

285. При государственной регистрации/перерегистрации осуществляются следующие процедуры:

1) рассмотрение документов и принятие решения о государственной регистрации/перерегистрации лекарственных средств или отказе в регистрации лекарственных средств на основании экспертных заключений уполномоченного государственного органа Кыргызской Республики в области здравоохранения в сфере обращения лекарственных средств. Уполномоченным государственным органом Кыргызской Республики в области здравоохранения в сфере обращения лекарственных средств при представлении документов и данных может быть установлена иная последовательность рассмотрения и принятия решения о государственной регистрации для следующих групп лекарственных средств:

- лекарственных средств, предназначенных для лечения редких

заболеваний;

- лекарственных средств, предназначенных для лечения некоторых эпидемически опасных заболеваний;

- лекарственных средств, предназначенных для лечения заболеваний с высоким уровнем смертности или инвалидности;

2) экспертиза регистрационных материалов на лекарственное средство. Экспертизу регистрационных материалов проводят специалисты уполномоченного государственного органа Кыргызской Республики в области здравоохранения в сфере обращения лекарственных средств, а также компетентные внешние эксперты, привлекаемые к экспертной оценке лекарственных средств на основании договора;

3) внесение изменений в регистрационное досье на лекарственное средство;

4) рассмотрение фактов и обстоятельств, создающих угрозу для жизни и здоровья людей при применении зарегистрированных лекарственных средств;

5) ведение государственного реестра зарегистрированных лекарственных средств:

- зарегистрированное лекарственное средство заносится в Государственный реестр лекарственных средств Кыргызской Республики с присвоением ему регистрационного номера;

- оформляется свидетельство о государственной регистрации (регистрационное удостоверение), которое выдается заявителю под роспись. Срок действия регистрационного удостоверения - 5 лет.

286. После окончания срока государственной регистрации, на протяжении которого разрешается медицинское применение лекарственного средства в Кыргызской Республике, его дальнейшее медицинское применение возможно при условии перерегистрации.

287. Основанием для государственной перерегистрации лекарственного средства является:

- истечение срока действия ранее выданного регистрационного удостоверения;

- изменение названия лекарственного средства без изменения состава;

- изменение формы выпуска, дозировки, состава и комбинации вспомогательных веществ лекарственного средства;

- изменение наименования юридического лица - заявителя лекарственного средства;

- реорганизация места производства или предприятия-производителя лекарственного средства.

288. Заявление о перерегистрации лекарственного средства подается в уполномоченный государственный орган Кыргызской Республики в области здравоохранения в сфере обращения лекарственных средств не раньше, чем за 3 месяца, но не позднее, чем за один календарный день до окончания срока действия регистрационного удостоверения. В случае подачи заявления после указанного срока перерегистрация осуществляется в соответствии с процедурой регистрации.

289. После окончания срока действия свидетельства о государственной регистрации (регистрационного удостоверения) разрешается реализация лекарственного средства, которое было ввезено или произведено во время его действия.

290. На протяжении срока действия свидетельства о государственной регистрации/перерегистрации (регистрационного удостоверения) заявитель несет ответственность за эффективность, безопасность и качество зарегистрированного лекарственного средства, которое должно соответствовать образцам, представленным на государственную регистрацию в Кыргызской Республике, и предоставляет в уполномоченный государственный орган Кыргызской Республики в области здравоохранения в сфере обращения лекарственных средств отчет по безопасности применения лекарственного препарата (PSUR) согласно требованиям настоящего Регламента.

291. Ответственность за размещение лекарственного средства на фармацевтическом рынке Кыргызской Республики несет владелец регистрационного удостоверения. Назначение представителя, выполняющего функции владельца регистрационного удостоверения, не освобождает последнего от ответственности, возлагаемой гражданским законодательством на товаропроизводителя.

292. Оценка условий производства и системы обеспечения качества осуществляется путем посещения организации-производителя за счет средств заявителя при государственной регистрации/перерегистрации лекарственного средства в порядке, определенном уполномоченным государственным органом Кыргызской Республики в области здравоохранения в сфере обращения лекарственных средств.

293. Изменения в регистрационное досье вносятся в порядке, установленном требованиями настоящего Регламента.

294. Государственная регистрация/перерегистрация лекарственного средства проводится на основании заявления, поданного в уполномоченный государственный орган Кыргызской Республики в области здравоохранения в сфере обращения лекарственных средств согласно приложению 7 к настоящему Регламенту.

295. К заявлению о государственной регистрации/перерегистрации лекарственного средства прилагается:

- регистрационное досье в двух идентичных экземплярах на бумажном носителе и в электронном формате согласно требованиям настоящего Регламента;
- образцы лекарственных средств в количестве, достаточном для проведения 3-кратного анализа согласно методам испытаний нормативного документа, и один архивный образец с приложением сертификата качества;
- референс-стандарты, стандартные образцы лекарственных веществ и примесей с сертификатом качества производителя;
- специфические реактивы (при необходимости).

296. При приеме документов и образцов лекарственных средств уполномоченный государственный орган Кыргызской Республики в области здравоохранения в сфере обращения лекарственных средств:

- проводит анализ присутствия на рынке Кыргызской Республики аналогов заявляемого на государственную регистрацию лекарственного средства;

- определяет полноту объема регистрационных материалов в отношении доказательства безопасности, эффективности и качества для проведения экспертных работ.

297. После приема документов и образцов лекарственных средств уполномоченный государственный орган Кыргызской Республики в области здравоохранения в сфере обращения лекарственных средств выписывает счет на оплату за процедуру регистрации/перерегистрации согласно прейскуранту, согласованному с Государственным агентством антимонопольного регулирования при Правительстве Кыргызской Республики.

298. Делопроизводство по регистрации начинается после получения извещения банка об оплате за процедуру регистрации/перерегистрации. В случае отказа в регистрации/перерегистрации на основании результатов экспертизы, оплаченная сумма фирме-заявителю не возвращается.

299. Уполномоченный государственный орган Кыргызской Республики в области здравоохранения в сфере обращения лекарственных средств в течение 10 дней направляет:

- в соответствующие подразделения уполномоченного государственного органа Кыргызской Республики в области здравоохранения в сфере обращения лекарственных средств по одному экземпляру регистрационного досье;

- в Центральную контрольно-аналитическую лабораторию (далее ЦКАЛ) для подтверждения данных НД - образцы лекарственных средств в количестве, достаточном для проведения 3-х анализов, и субстанцию с приложением сертификатов анализа фирмы-производителя, а также химические стандартные образцы, спец. реактивы, требуемые по НД фирмы производителя.

300. Процесс проведения государственной регистрации/перерегистрации лекарственного средства со дня подачи полного комплекта регистрационных материалов до выдачи регистрационного удостоверения заявителю, осуществляется уполномоченным государственным органом Кыргызской Республики в области здравоохранения в сфере обращения лекарственных средств в срок до 6 месяцев.

301. В срок проведения государственной регистрации/перерегистрации не входит время, за которое заявители отвечают на запросы уполномоченного государственного органа Кыргызской Республики в области здравоохранения в сфере обращения лекарственных средств и срок проведения клинических испытаний лекарственных средств.

302. Заявитель обязан предоставить ответ на запрос уполномоченного государственного органа Кыргызской Республики в области здравоохранения в сфере обращения лекарственных средств о предоставлении дополнительной информации в случаях, когда такая информация необходима для принятия обоснованного решения о

регистрации/перерегистрации лекарственного средства в Кыргызской Республике, в течение 30 дней со дня получения запроса.

303. При положительных экспертных заключениях, уполномоченный государственный орган Кыргызской Республики в области здравоохранения в сфере обращения лекарственных средств готовит проект приказа о регистрации/перерегистрации лекарственного средства в Кыргызской Республике и на основании приказа в течение трех дней оформляет регистрационное удостоверение (приложение 8 к настоящему Регламенту).

304. Для перерегистрации заявитель представляет в уполномоченный государственный орган Кыргызской Республики в области здравоохранения в сфере обращения лекарственных средств заявление (приложение 7 к настоящему Регламенту) и регистрационные материалы в соответствии с требованиями настоящего Регламента.

305. На зарегистрированное/перерегистрированное лекарственное средство уполномоченный государственный орган Кыргызской Республики в области здравоохранения в сфере обращения лекарственных средств выдает заявителю под роспись:

1) регистрационное удостоверение, с указанием срока, в течение которого разрешается медицинское применение на территории Кыргызской Республики;

2) утвержденную инструкцию по медицинскому применению лекарственного средства на государственном и/или русском языках;

3) согласованный нормативный документ по контролю за качеством и безопасностью лекарственного средства с присвоенным номером;

4) согласованные макеты упаковок и этикеток на государственном и/или официальном языках.

306. Зарегистрированное/перерегистрированное лекарственное средство вносится в Государственный реестр лекарственных средств Кыргызской Республики с присвоенным регистрационным номером.

307. Информация, содержащаяся в заявлении о государственной регистрации и перерегистрации лекарственного средства и приложенная к ней регистрационная информация, подлежит государственной защите от разглашения и недобросовестного коммерческого использования.

308. Лица, имеющие доступ к конфиденциальной информации, относящейся к государственной регистрации лекарственных средств, вследствие занимаемой должности, положения или выполнения обязательств, обязаны принимать меры к ее охране.

309. Упрощенная процедура регистрации/перерегистрации лекарственных средств проводится в соответствии с Законом Кыргызской Республики "О лекарственных средствах" и требованиями настоящего Регламента и не означает снижения требований к качеству, эффективности и безопасности лекарственных средств.

310. Упрощенная процедура применяется уполномоченным государственным органом Кыргызской Республики в области здравоохранения в сфере обращения лекарственных средств, если регистрируется:

- воспроизведенное лекарственное средство (генерический препарат), эквивалентное уже зарегистрированному в Кыргызской

Республике оригинальному лекарственному средству, возможно произведенному по другой технологии или с другим составом вспомогательных веществ;

- лекарственные средства, прошедшие преквалификацию Всемирной организацией здравоохранения (препараты для лечения СПИДа, туберкулеза, малярии и препараты для репродуктивного здоровья).

311. Упрощенная процедура не применяется при регистрации препаратов инсулина и иммунобиологических лекарственных средств.

312. Государственная регистрация/перерегистрация лекарственных средств по упрощенной процедуре проводится в течение 45 дней со дня подачи заявления, регистрационных материалов и данных, предусмотренных настоящим Регламентом (в него не входит время, за которое заявитель отвечает на запросы, направленные уполномоченным государственным органом Кыргызской Республики в области здравоохранения в сфере обращения лекарственных средств, связанные с процедурой регистрации/перерегистрации).

313. При предоставлении неполного комплекта регистрационных материалов, образцов и данных, а также при возникновении сомнений в качестве и достоверности представленных материалов упрощенная процедура государственной регистрации/перерегистрации лекарственных средств не применяется.

314. На зарегистрированное/перерегистрированное лекарственное средство по упрощенной процедуре регистрации уполномоченный государственный орган Кыргызской Республики в области здравоохранения в сфере обращения лекарственных средств выдает заявителю под роспись:

1) регистрационное удостоверение, с указанием срока, в течение которого разрешается медицинское применение на территории Кыргызской Республики;

2) согласованные макеты упаковок и этикеток на государственном и/или официальном языках.

315. Зарегистрированное/перерегистрированное лекарственное средство по упрощенной процедуре регистрации вносится в Государственный реестр лекарственных средств Кыргызской Республики с присвоенным регистрационным номером.

316. При регистрации/перерегистрации дополнительных лекарственных форм, доз с различной фасовкой лекарственного средства заявитель представляет отдельную заявку и регистрационное досье.

317. В случае регистрации/перерегистрации лекарственного средства дистрибьютором, представляющим фирму-производителя, необходимо дополнительно предоставить:

- письмо от фирмы-производителя, подтверждающего, что указанная фирма является официальным дистрибьютором фирмы-производителя и разрешает регистрацию/перерегистрацию заявленного лекарственного средства на территории Кыргызской Республики на имя дистрибьютора (оригинал или нотариально заверенная копия);

- образцы этикеток и маркировок для дистрибьютора в случае их отличия от тех, которыми пользуется производитель. Этикетки и

маркировка должны содержать название фирмы-производителя и фирмы-заявителя;

- письмо от официального органа страны фирмы-производителя, подтверждающего, что указанная фирма является официальным (эксклюзивным) дистрибьютором фирмы-производителя.

318. Регистрационное досье на лекарственное средство состоит из 4-х частей:

I часть - административные данные;

II часть - химическая, фармацевтическая и биологическая документация;

III часть - фармакологическая и токсикологическая документация;

IV часть - клиническая документация.

319. Регистрационное досье группируется по частям и предоставляется в 2-х экземплярах вместе с переводом на русский язык.

320. Для рассмотрения вопроса о регистрации нового лекарственного средства, не фармакопейного (неофициального) лекарственного растительного сырья или неофициального сбора в Кыргызской Республике предоставляются части I, II, III, IV.

321. Часть I. Административные данные:

1) форма заявления;

2) (**) краткая характеристика лекарственного препарата (SPC) на английском языке с переводом на русский язык;

3) сертификат о регистрации лекарственного средства в стране-производителе (оригинал или нотариально заверенная копия);

4) копии сертификата/регистрационного удостоверения о регистрации лекарственного средства в других странах;

5) (**) сертификат на фармацевтический продукт в формате, рекомендованном ВОЗ (CPP);

6) (**) сертификат, разрешающий свободную продажу;

7) сертификат, удостоверяющий производство лекарственного средства в условиях GMP (нотариально заверенная копия);

8) сертификат, подтверждающий безопасность лекарственного средства (прионовую) на вещества животного происхождения;

9) сертификат на штамм микроорганизма (используемого при производстве вакцины);

10) копия документа, подтверждающего отсутствие нарушений исключительных прав владельцев охранных документов Кыргызской Республики;

11) копия регистрационного удостоверения (при перерегистрации лекарственного средства);

12) сертификат качества активного фармацевтического ингредиента (сертификат анализа субстанции от производителя, сертификат соответствия монографиям Фармакопеи, протокол анализа, аналитический паспорт и др.);

13) сертификат качества на три производственные серии лекарственного средства или один сертификат на одну произведенную серию в сопровождении обязательства предоставить сертификаты на две другие серии, как только они станут доступными (все сертификаты

должны подаваться по каждому заявленному месту производства);

14) проект инструкции по применению (на бумажном носителе и в электронном формате);

15) цветные макеты первичной и вторичной упаковок с маркировкой (на бумажном носителе и в электронном формате);

16) образцы лекарственного средства (экземпляр в конечной непосредственной (внутренней) и вторичной (внешней) упаковках).

Далее для апробации методов анализа качества лекарственного средства могут также быть запрошены дополнительные экземпляры, эталонные субстанции с сертификатом на серию, включая дату производства, сроки и условия хранения.

322. Часть II. Химическая, фармацевтическая и биологическая документация:

1) качественный и количественный состав лекарственного препарата (действующие, вспомогательные вещества, состав оболочки таблетки или корпуса капсулы);

2) метод изготовления (схема технологического процесса или проект технологического регламента);

3) производственная формула;

4) производственный процесс;

5) валидация производственных процессов для зарубежных производителей (для отечественных производителей - оценка производства);

6) упаковочный материал (внутренняя/внешняя упаковка) и документы, регламентирующие качество упаковочных материалов;

7) методы контроля на действующие вещества (кроме фармакопейных);

8) методы контроля качества промежуточных средств (при необходимости);

9) методы контроля качества конечного средства;

10) методы для идентификации и количественного определения активной(ых) субстанции(й);

11) идентификация и определение эксципиента(ов);

12) методики определения стабильности активной(ых) субстанции(й);

13) методики определения стабильности готового лекарственного препарата;

14) результаты испытания стабильности не менее чем на 3-х промышленных сериях при долгосрочном хранении (или краткосрочном хранении для новых препаратов при условии соблюдения требований руководства по исследованию стабильности ICH - Q1A (R2), (для отечественных производителей при отсутствии указанных данных допускается предоставление результатов ускоренного хранения);

15) утвержденный нормативно-технический документ по контролю за качеством и безопасностью лекарственного средства, пояснительная записка к нему, валидация методик испытаний лекарственного препарата (кроме фармакопейных методик) на бумажном и электронном носителях;

16) сведения о профиле растворения (для твердых дозированных

лекарственных форм);

17) экспертный отчет по химической, фармацевтической, биологической документации и/или другая дополнительная информация, подтверждающая качество.

323. Часть III. Фармакологическая и токсикологическая документация:

1) токсичность:

- исследования токсичности при однократном введении;

- исследования токсичности при повторных введениях;

2) репродуктивная функция (фертильность и общая характеристика репродуктивной функции);

3) данные относительно эмбриотоксичности и тератогенности;

4) мутагенный потенциал;

5) канцерогенный потенциал;

6) фармакодинамика (общая фармакодинамика и фармакодинамические эффекты относительно предлагаемых показаний);

7) лекарственные взаимодействия;

8) данные по изучению фармакокинетики;

9) местная переносимость;

10) данные относительно аллергенности и т.п.;

11) данные относительно возможной опасности для окружающей среды препаратов, которые содержат генетически модифицированные микроорганизмы (ГМО);

12) для лекарственных препаратов животного происхождения в разделе должна быть дана такая дополнительная информация:

- данные о виде, возрасте, рационе животных, от которых получено сырье;

- данные о характере (категории) ткани, из которой получено сырье для производства лекарственного средства, с точки зрения ее безопасности, касающейся содержания прионов;

- технологическая схема обработки сырья с указанием экстрагентов, температурного режима и другое;

- методы контроля исходного сырья, включая методы выявления прионов в конечном средстве (по необходимости).

324. Часть IV. Клиническая документация:

1) клиническая фармакология (фармакодинамика, фармакокинетика);

2) клинический опыт:

- клинические испытания на заявленный препарат (отчеты об исследовании эффективности и безопасности);

- пострегистрационный опыт (если таковой имеется);

- опубликованные и неопубликованные данные относительно клинического опыта;

3) данные по биоэквивалентности (для воспроизведенных лекарственных средств);

4) периодический обновляемый отчет по безопасности (PSUR) (при перерегистрации) или сведения о постпрививочных осложнениях (для иммунобиологических препаратов);

Примечание:

(**) - документы предоставляются только заводами-изготовителями

дальнего зарубежья;

(***) - документы предоставляются только заводами-изготовителями стран СНГ;

- документы, не имеющие обозначения, обязательны для всех заявителей.

325. Для рассмотрения вопроса о регистрации воспроизведенного (генерического) лекарственного средства предоставляются части I, II, IV.

326. Для рассмотрения вопроса о регистрации иммунобиологических препаратов (вакцин) предоставляются части I, II, III, IV и следующие дополнительные данные:

1) характеристика питательной среды и субстратов для выращивания микроорганизмов;

2) протокол проверки рабочей посевной серии микроорганизма;

3) результаты тестирования готовой вакцинной массы (титр микроорганизма, тест на стерильность);

4) результаты тестирования конечного средства:

- подлинность;
- пирогенность;
- концентрация микроорганизма (титр);
- тест на безопасность;
- тест на иммуногенность;
- тест на посторонние агенты, проводимые на мелких лабораторных животных;
- остаточная влажность;
- визуальный осмотр заполненной ампулы.

327. Для вакцин, производимых из человеческой крови, например поверхностный антиген вируса гепатита В, дополнительно требуются:

- результаты тестирования крови доноров на ВИЧ-инфекцию;
- результаты тестирования на присутствие других вирусов;
- результаты тестирования на содержание антигена и общего белка;
- результаты тестирования на чистоту антигена;
- результаты тестирования на стерильность.

328. Для рассмотрения вопроса о регистрации иммунобиологических препаратов (сывороток, иммуноглобулинов и препаратов крови) предоставляются части I, II, III, IV и следующие дополнительные данные:

- результат тестирования крови доноров на ВИЧ-инфекцию;
- результат тестирования крови доноров на вирусы гепатита;
- результаты тестирования конечного средства;
- идентичность;
- пирогенность;
- определение концентрации и чистоты белка;
- тест на безопасность;
- остаточная влажность;
- визуальный осмотр заполненной ампулы.

329. Для иммуноглобулинов, предназначенных для внутривенного введения, дополнительно требуются:

- результат тестирования на гипотензивную активность;
- результат тестирования на антигенкомплиментарную активность;
- результат тестирования на гемагглютинины;
- результат испытания активности нормальных иммуноглобулинов;
- результат испытания активности специфических иммуноглобулинов;
- результат тестирования на стерильность;
- определение pH;
- стабильность.

330. Для рассмотрения вопроса о регистрации биологически активной пищевой добавки предоставляются:
- заявка на регистрацию;
- сводная (обобщенная) справка о средстве, которая содержит наименование БАД; описание БАД; подробный качественный и количественный состав активных ингредиентов и вспомогательных веществ; сведения о способах применения, рекомендации по применению и противопоказания; условия хранения и сроки годности;
- сертификат, удостоверяющий разрешение на производство БАД в соответствии с национальными и/или международными стандартами;
- при наличии документов, полученных на БАД в других странах, вместе с перечнем стран, в которые подана и рассматривается заявка на регистрацию, копии названных документов;
- гигиенический сертификат или сертификат анализа БАД на содержание токсичных элементов (ртуть, свинец, кадмий, медь, цинк, мышьяк) и пестицидов;
- письмо фирмы-изготовителя, заверенное печатью об отсутствии в БАД гормонов, психотропных и наркотических веществ;
- спецификация или стандарт предприятия;
- методы контроля качества и безопасности исходных веществ и готовой продукции;
- данные, подтверждающие срок годности БАД;
- результаты лабораторных исследований БАД;
- данные о побочных эффектах БАД;
- образцы БАД (для 3-х кратного анализа) в оригинальной, неповрежденной упаковке с сертификатом качества для проведения экспертизы их качества и безопасности;
- проект этикетки для потребителя, разработанный производителем, с указанием потребительских свойств и противопоказаний к применению на государственном и/или официальном языках (на бумажном носителе и в электронном формате);
- макет упаковки на государственном и/или официальном языках (на бумажном носителе и в электронном формате).

331. Для рассмотрения вопроса о регистрации лечебно-косметического средства предоставляются:
- заявка на регистрацию;
- сводная (обобщенная) справка о лечебно-косметическом средстве, которая содержит наименование; описание; подробный качественный и количественный состав активных ингредиентов и вспомогательных веществ; сведения о способах применения,

рекомендации по применению и противопоказания; условия хранения и сроки годности;

- характеристика каждого компонента, входящего в состав лечебно-косметического средства;
- сертификат, удостоверяющий разрешение на производство лечебно-косметического средства в соответствии с национальными и/или международными стандартами;
- при наличии документов, полученных на лечебно-косметическое средство в других странах, вместе с перечнем стран, в которые подана и рассматривается заявка на регистрацию, копии названных документов;
- гигиенический сертификат или сертификат анализа лечебно-косметического средства на содержание токсичных элементов (ртуть, свинец, кадмий, медь, цинк, мышьяк) и пестицидов;
- краткие сведения о технологии производства;
- нормативная документация, используемая при контроле качества;
- проект инструкции по применению, разработанный производителем, с указанием основных потребительских свойств и противопоказаний к применению на государственном и/или официальном языках (на бумажном носителе и в электронном формате);
- макет упаковки на государственном и/или официальном языках (на бумажном носителе и в электронном формате);
- сведения, подтверждающие эффективность лечебно-косметического средства;
- сведения о местнораздражающем, аллергизирующем, канцерогенном и резорбтивном действии лечебно-косметического средства;
- данные о побочных эффектах лечебно-косметического средства;
- специфические реактивы;
- образцы лечебно-косметического средства (для 3-х кратного анализа) в оригинальной, неповрежденной упаковке с сертификатом качества.

332. Для рассмотрения вопроса о регистрации гомеопатического средства предоставляются:

- заявка на регистрацию;
- подробный состав с указанием вспомогательных веществ;
- обоснование состава гомеопатического средства;
- характеристика каждого компонента, входящего в состав гомеопатического средства;
- сводная справка (характеристика) гомеопатического средства;
- сертификат о регистрации в стране-производителе и в других странах (нотариально заверенная копия на русском языке и языке оригинала);
- документ официально уполномоченного органа страны фирмы-производителя на производство, хранение и свободную продажу (сертификат GMP, сертификат Free Sale);
- нормативная документация (стандарт фирмы-производителя), используемая при контроле качества гомеопатического средства;
- проект инструкции по применению, разработанный производителем с указанием показаний и противопоказаний к применению на

государственном и/или официальном языках (на бумажном носителе и в электронном формате);

- макет упаковки на государственном и/или официальном языках (на бумажном носителе и в электронном формате);
- данные, подтверждающие безопасность гомеопатического средства;
- данные, подтверждающие эффективность гомеопатического средства по заявленным показаниям;
- данные о побочных эффектах;
- технологический регламент или технологическая инструкция;
- сертификаты качества субстанций;
- образцы гомеопатического средства (для 3-х кратного анализа) с сертификатом качества.

333. При регистрации/перерегистрации лекарственных средств по упрощенной процедуре регистрационные материалы представляются на официальном языке в электронном и бумажном форматах (2 экземпляра):

- заявка на регистрацию/перерегистрацию лекарственного средства;
- сертификат, подтверждающий регистрацию лекарственного средства в стране-производителе, сроком не менее 5 лет (оригинал или нотариально заверенная копия) или сертификат на фармацевтический продукт в формате, рекомендованном ВОЗ (CPP);
- копии сертификата/регистрационного удостоверения о регистрации лекарственного средства в других странах;
- сертификат, разрешающий свободную продажу;
- сертификат, подтверждающий производство лекарственного средства в условиях GMP (оригинал или нотариально заверенная копия);
- данные о количественном и качественном составе лекарственного средства;
- нормативная документация, используемая при контроле качества лекарственного средства;
- краткая характеристика лекарственного препарата (SPC) на государственном и/или официальном языках (на бумажном носителе и в электронном формате);
- проект инструкции по применению на государственном и/или официальном языках (на бумажном носителе и в электронном формате);
- информация об упаковке с маркировкой и цветные макеты упаковки на государственном и/или официальном языках (на бумажном носителе и в электронном формате);
- данные по изучению биоэквивалентности;
- периодически обновляемый отчет по безопасности (PSUR);
- образцы лекарственного средства в предлагаемой упаковке и активная субстанция на препарат с сертификатами анализа в количестве, необходимом для проведения экспертизы качества и безопасности.

334. Экспертизу регистрационных материалов проводят специалисты и/или внешние эксперты уполномоченного государственного органа Кыргызской Республики в области здравоохранения в сфере обращения

лекарственных средств в порядке, установленном настоящим Регламентом.

335. Уполномоченным государственным органом Кыргызской Республики в области здравоохранения в сфере обращения лекарственных средств принимается решение о необходимости проведения аналитических и клинических испытаний. Аналитические испытания и клинические исследования лекарственных средств проводятся в соответствующих испытательных лабораториях и на клинических базах.

336. Проведение экспертизы регистрационных материалов на лекарственное средство, которые подаются на государственную регистрацию/перерегистрацию, включает 2 этапа:

1) первичная экспертиза (предварительная). Во время первичной экспертизы определяются:

- возможность регистрации/перерегистрации лекарственного средства с точки зрения его принадлежности к запрещенным для применения в Кыргызской Республике;
- происхождение лекарственного средства, предлагаемого заявителем и определение типа заявления;
- полнота объема регистрационных материалов в отношении доказательства безопасности, эффективности и качества препарата;
- порядок и процедура специализированной экспертизы;

2) вторичная экспертиза. При вторичной экспертизе проводится специализированная оценка материалов клинических испытаний, нормативного документа, проекта технологического регламента или сведений о технологии производства, образцов лекарственного средства, его упаковки, инструкции для медицинского применения и/или листка вкладыша с целью составления мотивированного вывода об эффективности, безопасности и качестве лекарственного средства.

337. Первичная экспертиза предоставленных материалов осуществляется в срок до 10 календарных дней с момента подачи заявления.

338. При отрицательных результатах первичной экспертизы уполномоченный государственный орган Кыргызской Республики в области здравоохранения в сфере обращения лекарственных средств письменно сообщает заявителю о том, что регистрационное досье не может быть принято к рассмотрению, указав основания, или однократно запрашивает у заявителя дополнительные или отсутствующие данные и/или информацию, необходимые для обеспечения соответствия регистрационного досье требованиям, установленным настоящим Регламентом.

339. Заявитель может доработать регистрационное досье в соответствии с замечаниями уполномоченного государственного органа Кыргызской Республики в области здравоохранения в сфере обращения лекарственных средств в срок до 90 календарных дней. Время, необходимое для доработки, не входит в срок проведения экспертизы. Если заявитель на протяжении данного срока не предоставляет в уполномоченный государственный орган Кыргызской Республики в области здравоохранения в сфере обращения лекарственных средств

доработанных материалов или письма с обоснованием сроков, необходимых для их доработки, а также если предоставленные заявителем дополнительные или отсутствующие данные и/или информация не обеспечивают соответствия регистрационного досье установленным требованиям, то лекарственное средство снимается с рассмотрения. О принятом решении уполномоченный государственный орган Кыргызской Республики в области здравоохранения в сфере обращения лекарственных средств письменно сообщает заявителю.

340. В дальнейшем, по желанию заявителя, регистрационные материалы подаются на государственную регистрацию/перерегистрацию лекарственного средства в установленном порядке.

341. В случае положительных выводов по результатам первичной экспертизы регистрационные материалы подлежат специализированной оценке.

342. В ходе проведения (вторичной) специализированной экспертизы регистрационных материалов с целью получения данных относительно эффективности, безопасности и качества лекарственного средства специалисты уполномоченного государственного органа Кыргызской Республики в области здравоохранения в сфере обращения лекарственных средств могут запросить у заявителя соответствующие дополнительные материалы. Время, необходимое для их подготовки, не входит в срок проведения экспертизы.

343. Если заявитель на протяжении определенного срока не предоставляет в уполномоченный государственный орган Кыргызской Республики в области здравоохранения в сфере обращения лекарственных средств доработанных материалов или письма с обоснованием сроков, то лекарственное средство снимается с рассмотрения. О принятом решении уполномоченный государственный орган Кыргызской Республики в области здравоохранения в сфере обращения лекарственных средств письменно сообщает заявителю.

344. В дальнейшем, по желанию заявителя, материалы подаются на государственную регистрацию/перерегистрацию лекарственного средства в порядке, установленном настоящим Регламентом.

345. Уполномоченный государственный орган Кыргызской Республики в области здравоохранения в сфере обращения лекарственных средств осуществляет специализированную экспертизу предоставленных заявителем материалов в срок до 60 календарных дней с момента их получения с целью вынесения соответствующего решения.

346. На основании экспертного заключения определяются лекарственные средства, которые могут быть зарегистрированы без клинических испытаний, и лекарственные средства, для которых обязательно проведение клинических испытаний и/или испытаний на биоэквивалентность, и назначаются клинические базы.

347. Все клинические испытания лекарственных средств проводятся на контрактной основе в соответствии с основными положениями о порядке проведения клинических испытаний, испытаний по биоэквивалентности лекарственных препаратов в Кыргызской Республике, установленными настоящим Регламентом.

348. Проведение клинических испытаний или испытаний на

биоэквивалентность обязательно для:

- новых фармакологических средств;
- известных лекарственных средств с новыми показаниями к применению;
- новых комбинаций лекарственных средств;
- хорошо известных лекарственных препаратов с изменением доз, изменением технологии и новой лекарственной формой;
- лицензионных препаратов, не зарегистрированных в Кыргызской Республике фирмой-лицензедержателем;
- генерических препаратов, при отсутствии данных по биоэквивалентности и/или клинических испытаний.

349. В Центральной контрольно-аналитической лаборатории (ЦКАЛ) проводится контроль качества образцов и апробация НД в течение 2-х месяцев всех лекарственных средств, представленных для регистрации в Кыргызской Республике.

350. По результатам экспертных заключений уполномоченный государственный орган Кыргызской Республики в области здравоохранения в сфере обращения лекарственных средств готовит мотивированное заключение об эффективности, безопасности и качестве лекарственного средства и рекомендует или не рекомендует лекарственное средство к государственной регистрации/перерегистрации, утверждает инструкцию по применению; утверждает графическое изображение упаковки, методы контроля качества лекарственного средства; согласовывает спецификации (НД) на лекарственные средства, согласовывает технологию производства.

351. Решение о рекомендации к медицинскому применению и регистрации лекарственного средства принимается на расширенных заседаниях уполномоченного государственного органа Кыргызской Республики в области здравоохранения в сфере обращения лекарственных средств на основании экспертизы НД, заключения экспертов, результатов анализа образцов и результатов клинических исследований и оформляется протоколом.

352. На основании протокола расширенного заседания готовится выписка из протокола, которая подписывается председателем и секретарем.

353. К выписке из протокола прикладывается:

1) утвержденная инструкция(и) по медицинскому применению и листок-вкладыш;
2) утвержденное графическое изображение упаковки(-ок);
3) утвержденные методы контроля качества лекарственного средства.

354. Решение оформляется соответствующим приказом уполномоченного государственного органа Кыргызской Республики в области здравоохранения в сфере обращения лекарственных средств.

355. Регистрация/перерегистрация лекарственных средств в Кыргызской Республике в порядке одностороннего признания возможна только для лекарственных средств, предназначенных для лечения особо редких заболеваний, лекарств-сирот (препаратов-одиночек), аналоги которых отсутствуют в Кыргызской Республике.

356. Государственную регистрацию/перерегистрацию и внесение изменений в регистрационное досье лекарственного средства в порядке одностороннего признания на договорной основе осуществляет уполномоченный государственный орган Кыргызской Республики в области здравоохранения в сфере обращения лекарственных средств для лекарственных средств, прошедших оценку регуляторных органов стран ЕС, США, Швейцарии, Японии.

357. Государственная регистрация/перерегистрация лекарственного средства в порядке одностороннего признания проводится на основании заявления, поданного в уполномоченный государственный орган Кыргызской Республики в области здравоохранения в сфере обращения лекарственных средств согласно приложению 7 к настоящему Регламенту.

358. К заявлению о государственной регистрации/перерегистрации лекарственного средства в порядке одностороннего признания прилагаются:

- письмо от официального органа страны фирмы-производителя, подтверждающего, что указанная фирма является официальным (эксклюзивным) дистрибьютором фирмы-производителя;
- гарантийное письмо от владельца регистрационного удостоверения о том, что регистрационное досье, поданное на регистрацию в уполномоченный государственный орган Кыргызской Республики в области здравоохранения в сфере обращения лекарственных средств, идентично регистрационному досье, которое подавалось в регуляторный орган по оценке лекарственных средств в странах ЕС, США, Швейцарии, Японии;
- регистрационное досье в двух идентичных экземплярах на бумажном носителе и в электронном формате;
- образец лекарственного средства в стандартной потребительской упаковке.

359. Процесс проведения государственной регистрации/перерегистрации лекарственного средства в порядке одностороннего признания со дня подачи полного комплекта регистрационных материалов, до выдачи регистрационного удостоверения заявителю, осуществляется в срок не более одного месяца.

360. Зарегистрированное/перерегистрированное лекарственное средство в порядке одностороннего признания вносится в Государственный реестр лекарственных средств Кыргызской Республики с присвоенным регистрационным номером.

361. На протяжении срока действия регистрационного удостоверения заявитель несет ответственность за информирование уполномоченного государственного органа Кыргызской Республики в области здравоохранения в сфере обращения лекарственных средств о внесении любых изменений в состав препарата, методы анализа, маркировку/упаковку, показания к применению и т.д.

362. На протяжении срока действия регистрационного удостоверения заявитель несет ответственность за эффективность, безопасность и качество поставляемого зарегистрированного

лекарственного средства и предоставляет в уполномоченный государственный орган Кыргызской Республики в области здравоохранения в сфере обращения лекарственных средств отчет по безопасности применения лекарственного препарата (Periodical Safety Update Report - PSUR) с определенной периодичностью в порядке, установленном настоящим Регламентом.

363. Для внесения изменений в регистрационное досье на зарегистрированное лекарственное средство в период действия регистрационного удостоверения, заявитель обязан сообщить в уполномоченный государственный орган Кыргызской Республики в области здравоохранения в сфере обращения лекарственных средств об изменениях в технологии производства и/или об изменении оборудования, производителя, действующих и вспомогательных веществ, с предоставлением исчерпывающей информации о причинах этих изменений и их возможном влиянии на эффективность, безопасность, качество лекарственного средства и внести соответствующие изменения в регистрационные материалы.

364. По характеру изменения классифицируют на:

1) изменения, которые не требуют новой регистрации - это незначительные изменения, касающиеся внесения поправок в содержание регистрационного досье, в период действия свидетельства о государственной регистрации лекарственного средства;

2) срочные временные ограничения, связанные с безопасностью использования лекарственного средства, которые вводятся заявителем в случае выявления риска для здоровья человека при применении зарегистрированного лекарственного средства. О причинах, характере и дате ввода в действие временных срочных ограничений заявитель сообщает в уполномоченный государственный орган Кыргызской Республики в области здравоохранения в сфере обращения лекарственных средств, который в течение 24 часов принимает решение об их введении. При положительном решении уполномоченного государственного органа Кыргызской Республики в области здравоохранения в сфере обращения лекарственных средств последующая экспертиза материалов о внесении изменений осуществляется в порядке, описанном в настоящей главе;

3) все другие изменения, которые сопровождаются существенными изменениями характеристик лекарственного средства и требуют его новой регистрации. К изменениям, которые требуют новой регистрации лекарственного средства, относятся изменения, которые приводят к расширению применения и для которых независимо от того, происходит ли изменение названия лекарственного средства по сравнению с уже зарегистрированным, применяется процедура, предусмотренная для проведения государственной регистрации.

365. К изменениям, которые требуют новой регистрации лекарственного средства относятся:

1) изменения активных веществ:

- добавление одного или более активных веществ;
- удаление одного или более активных веществ;
- количественные изменения активных веществ;

- замена активного вещества на его солевое или изомерное производное с тем же терапевтическим эффектом;

- замена изомеров и их смесей;

- замена вещества, выделенного из природных источников или полученного биотехнологическим путем, веществом или продуктом с другим химическим строением;

2) изменения терапевтических показаний:

- добавление показаний в другой терапевтической области (лечение, диагностика или профилактика - определяются в соответствии с действующей АТХ-классификацией);

- изменения показаний в другую терапевтическую область (лечение, диагностика или профилактика - определяется в соответствии с действующей АТХ-классификацией);

3) изменения дозирования лекарственной формы и способа применения:

- изменения биодоступности;

- изменения фармакокинетики;

- изменения дозирования лекарственного средства;

- изменение или добавление новой лекарственной формы;

- изменение или добавление нового пути введения (для парентеральных форм в связи с отличиями в эффективности и безопасности препарата при внутриартериальном, внутривенном, внутримышечном и других путях введения).

При таких изменениях заявитель вместе с обоснованием необходимости внесения изменений подает в уполномоченный государственный орган Кыргызской Республики в области здравоохранения в сфере обращения лекарственных средств соответствующие разделы регистрационных материалов, которые обосновывают указанные изменения и являются достаточными для экспертизы лекарственного средства.

366. Заявитель, в случае необходимости внесения изменений в регистрационное досье ранее зарегистрированного лекарственного средства, представляет в уполномоченный государственный орган Кыргызской Республики в области здравоохранения в сфере обращения лекарственных средств для проведения экспертизы заявление установленного образца.

367. К заявлению прилагаются:

- материалы, обосновывающие внесение изменений;

- материалы с поправками, внесенными соответственно заявлению;

- дополненные или обновленные существующие экспертные отчеты (обзоры, выводы) с учетом изменений.

368. Если заявитель в случае угрозы здоровью людей вводит ограничения относительно безопасности, он должен немедленно сообщить об этом в уполномоченный государственный орган Кыргызской Республики в области здравоохранения в сфере обращения лекарственных средств любым способом. Заявление об изменениях, связанных с ограничениями относительно безопасности, должно быть представлено в уполномоченный государственный орган Кыргызской Республики в области здравоохранения в сфере обращения

лекарственных средств немедленно и в любом случае не позднее 15 дней с начала введения ограничений относительно безопасности, в сопровождении соответствующей документации. Если уполномоченный государственный орган Кыргызской Республики в области здравоохранения в сфере обращения лекарственных средств не будет иметь возражений на протяжении 24 часов после получения такой информации, ограничения относительно безопасности считаются принятыми.

369. Экспертиза материалов относительно внесения изменений состоит из таких этапов:

1) первичной (предварительной) экспертизы материалов, целью которой является проверка соответствия предоставленных материалов заявленному типу изменений, полноты и правильности их оформления и которая длится на протяжении 10 календарных дней с момента представления заявления;

2) вторичной (специализированной) экспертизы материалов о внесении изменений.

370. В случае отрицательных выводов по результатам предварительной экспертизы уполномоченный государственный орган Кыргызской Республики в области здравоохранения в сфере обращения лекарственных средств сообщает об этом заявителю письменно и предоставляет соответствующее обоснование. При этом стоимость экспертных работ заявителю не возвращается.

371. В дальнейшем по желанию заявителя материалы о внесении изменений в регистрационные документы на протяжении действия регистрационного свидетельства подаются в установленном порядке.

372. В случае положительных выводов по результатам (первичной) предварительной экспертизы, материалы о внесении изменений подлежат вторичной (специализированной) оценке.

373. Во время проведения специализированной оценки материалов о внесении изменений с целью получения дополнительных данных относительно влияния изменений на эффективность, безопасность и качество лекарственного средства уполномоченный государственный орган Кыргызской Республики в области здравоохранения в сфере обращения лекарственных средств может однократно запросить у заявителя дополнительные материалы. Время, необходимое для их подготовки, не входит в срок проведения специализированной оценки.

374. Если заявитель на протяжении 30 календарных дней не присылает запрошенных дополнительных материалов или письма с обоснованием сроков, необходимых для их подготовки, то уполномоченный государственный орган Кыргызской Республики в области здравоохранения в сфере обращения лекарственных средств принимает решение об отказе во внесении изменений. О принятом решении уполномоченный государственный орган Кыргызской Республики в области здравоохранения в сфере обращения лекарственных средств письменно сообщает заявителю. При этом стоимость проведения экспертных работ заявителю не возвращается.

375. В дальнейшем, по желанию заявителя, материалы о внесении изменений могут быть представлены в установленном порядке.

376. В зависимости от результатов проведения работ по экспертизе представленных материалов, уполномоченный государственный орган Кыргызской Республики в области здравоохранения в сфере обращения лекарственных средств выносит решение о внесении изменений в регистрационные материалы лекарственного средства или отказе от внесения изменений, с указанием причин отказа, в течение 30 дней.

377. Решение принимается на расширенных заседаниях уполномоченного государственного органа Кыргызской Республики в области здравоохранения в сфере обращения лекарственных средств на основании экспертизы представленных материалов с поправками, внесенными соответственно заявлению, заключения эксперта, результатов анализа образцов и оформляется протоколом. Протокол подписывается председателем и секретарем.

378. На основании протокола расширенного заседания готовится выписка из протокола, которая подписывается председателем и секретарем и передается в течение 10 дней после заседания фирме-заявителю.

379. Решение оформляется соответствующим приказом уполномоченного государственного органа Кыргызской Республики в области здравоохранения в сфере обращения лекарственных средств.

380. Основанием для отказа в государственной регистрации/перерегистрации лекарственного средства и во внесении изменений в регистрационное досье может являться:

1) предоставление неполного пакета документов;

2) использование в составе продукции веществ и материалов, запрещенных к применению в Кыргызской Республике;

3) предоставление заявителем недостоверных сведений;

4) отрицательные результаты экспертизы регистрационного досье (т.е. во время экспертизы регистрационных материалов не подтвердились выводы об эффективности, безопасности и качестве лекарственного средства);

5) получение новых данных во время проведения экспертизы регистрационных материалов, которые свидетельствуют о преобладании риска от применения лекарственного средства над ожидаемой пользой;

6) отказ заявителя от проведения назначенных клинических испытаний;

7) отрицательные результаты клинических исследований;

8) замечания, изложенные в экспертных заключениях по регистрационным материалам, не устраненные заявителем;

9) нарушения защищенных патентом Кыргызской Республики имущественных прав интеллектуальной собственности, в том числе в процессе производства, использования, продажи лекарственных средств.

381. О принятом решении об отказе в государственной регистрации/перерегистрации лекарственного средства и о внесении изменений в регистрационное досье уполномоченный государственный орган Кыргызской Республики в области здравоохранения в сфере обращения лекарственных средств письменно сообщает заявителю в

десятидневный срок. Документы и регистрационный взнос при этом не возвращаются.

382. Решение об отказе в регистрации/перерегистрации может быть обжаловано в порядке, установленном законодательством Кыргызской Республики.

383. Уполномоченный государственный орган Кыргызской Республики в области здравоохранения в сфере обращения лекарственных средств имеет право приостановить процесс регистрации/перерегистрации лекарственного средства, если заявитель в течение 90 дней не предоставил ответа на его запросы и направить заявителю письменный ответ.

384. Уполномоченный государственный орган Кыргызской Республики в области здравоохранения в сфере обращения лекарственных средств может принять в установленном порядке решение о полном или временном запрете применения лекарственного средства путем прекращения действия регистрационного удостоверения в случае выявления неизвестных прежде опасных его свойств, в частности, если:

- лекарственное средство вредно для здоровья человека и/или терапевтическая эффективность средства отсутствует при условии применения согласно инструкции по применению;
- состав лекарственного средства не отвечает указанному в регистрационных документах;
- регистрационные документы или информация о внесении изменений в них, предоставленные заявителем, являются недостоверными;
- заявитель не обеспечивает проведение приведенных в регистрационных документах всех видов контроля качества готового лекарственного средства и/или его ингредиентов, а также контроля, который проводится на промежуточных стадиях производства согласно регистрационным материалам;
- заявитель не обеспечил выполнение требований, определенных настоящим Регламентом;
- выявлены другие опасные свойства лекарственного средства, которые определяются уполномоченным государственным органом Кыргызской Республики в области здравоохранения в сфере обращения лекарственных средств с учетом международной практики.

385. На основании заявления владельца торгового знака или патента и предоставленных соответствующих документов о факте нарушения прав его интеллектуальной собственности другим заявителем, уполномоченный государственный орган Кыргызской Республики в области здравоохранения в сфере обращения лекарственных средств имеет право приостановить проведение экспертных работ до вынесения судебного решения.

386. Решение о приостановлении, аннулировании регистрации лекарственных средств может быть обжаловано в порядке, установленном законодательством Кыргызской Республики.

387. Аннулирование регистрации лекарственных средств производится:

- в случае выявления новых опасных свойств или побочных

действий;

- несоответствия качества ввозимого лекарственного средства образцам лекарственного средства, представленным при государственной регистрации, или несоответствии требованиям нормативных документов по контролю за качеством и безопасностью лекарственных средств;

- отказа самой фирмы-производителя (фирмы-заявителя).

Документы и регистрационный взнос при этом не возвращаются.

388. Регистрационные материалы, представленные для государственной регистрации/перерегистрации лекарственных средств подлежат хранению в ведомственном архиве.

389. Хранение регистрационных досье осуществляется в специально отведенном помещении, в порядке, установленном законодательством Кыргызской Республики.

390. Срок хранения регистрационных досье на лекарственные средства 10 лет. После окончания срока хранения, регистрационные досье подлежат уничтожению комиссионно в порядке, установленном законодательством Кыргызской Республики.

391. **Уполномоченный государственный орган Кыргызской Республики в области здравоохранения в сфере обращения лекарственных средств организовывает создание и функционирование государственной системы фармакологического надзора лекарственных средств на территории Кыргызской Республики, которая должна обеспечивать:**

- сбор информации о побочных действиях, выявленных при применении лекарственных средств;

- обработку и научную оценку полученной информации;

- принятие на основании полученной информации регуляторных решений в отношении зарегистрированных лекарственных средств;

- обмен информацией по фармаконадзору, в том числе с аналогичными системами других стран;

- публичную доступность данных по фармаконадзору.

392. Система фармакологического надзора должна также обеспечить изучение и оценку данных о неправильном, то есть с нарушением условий, утвержденных при регистрации, применении лекарственных средств и случаях злоупотребления ими, взаимодействиях с другими лекарственными препаратами или другими взаимодействиями, если такие данные могут повлиять на оценку соотношения польза/риск.

393. Уполномоченный государственный орган Кыргызской Республики в области здравоохранения в сфере обращения лекарственных средств должен принимать необходимые меры, которые стимулируют медицинских и фармацевтических работников сообщать о предполагаемых нежелательных реакциях в систему фармакологического надзора.

394. Осуществление фармакологического надзора и мониторинг за побочными реакциями лекарственных средств, разрешенных к медицинскому применению в Кыргызской Республике, в медицинских и фармацевтических организациях проводится уполномоченным государственным органом Кыргызской Республики в области здравоохранения в сфере обращения лекарственных средств в порядке, установленном настоящим Регламентом.

395. Уполномоченный государственный орган Кыргызской Республики в области здравоохранения в сфере обращения лекарственных средств в рамках системы фармакологического надзора обеспечивает создание комплексной структуры, позволяющей ему и организациям здравоохранения осуществлять оперативный обмен информацией по вопросам безопасности в отношении лекарственных средств, находящихся в обращении на территории Кыргызской Республики.

396. Субъекты здравоохранения обязаны письменно информировать уполномоченный государственный орган Кыргызской Республики в области здравоохранения в сфере обращения лекарственных средств о побочных действиях лекарственных средств, в том числе не указанных в инструкции по применению лекарственного средства, а также фактах проявления особенностей взаимодействия лекарственного средства с другими лекарственными средствами.

397. Владелец регистрационного удостоверения, действуя в соответствии с требованиями настоящего Регламента, должен в сообщениях о нежелательных реакциях использовать общепринятую на международном уровне медицинскую терминологию. Если владельцем регистрационного удостоверения является иностранное лицо, отчеты о серьезных нежелательных реакциях, включая непредвиденные, а также периодические отчеты по безопасности (PSUR) могут быть оформлены на английском языке.

398. Если в результате оценки данных по фармакологическому надзору уполномоченный государственный орган Кыргызской Республики в области здравоохранения в сфере обращения лекарственных средств считает необходимым внесение изменений в регистрационные данные или аннулирование регистрации лекарственного средства, он должен немедленно информировать об этом владельца регистрационного удостоверения и соответствующие уполномоченные органы стран, на территории которых также зарегистрирован данный лекарственный препарат. Решение об аннулировании регистрации лекарственного средства принимается, если признано, что в процессе его применения соотношение польза/риск изменилось на неблагоприятное, то есть риск от его дальнейшего применения существенным образом превысит потенциальную пользу для больного.

399. В случае необходимости принятия срочных мер для защиты здоровья нации, уполномоченный государственный орган Кыргызской Республики в области здравоохранения в сфере обращения лекарственных средств может приостановить действие регистрации лекарственного средства и заявить об изъятии лекарственного средства из обращения и отзыв его от потребителей. В случае принятия такого решения, уполномоченный государственный орган Кыргызской Республики в области здравоохранения в сфере обращения лекарственных средств обязан информировать о нем и о предпринятых действиях Правительство Кыргызской Республики и соответствующие уполномоченные органы стран, на территории которых также зарегистрирован данный лекарственный препарат, не позднее, чем до конца следующего рабочего дня от даты принятия соответствующего решения.

400. Владелец регистрационного удостоверения либо его представитель на территории Кыргызской Республики должен иметь в своем штате специалиста, осуществляющего фармакологический надзор.

401. Специалист, осуществляющий фармакологический надзор, должен обеспечить:

1) создание и поддержание в действии системы на территории Кыргызской Республики, гарантирующей, что информация обо всех подозреваемых нежелательных реакциях, ставшая известной владельцу регистрационного удостоверения, централизованно собирается и обрабатывается;

2) сбор информации по безопасности лекарственных средств, зарегистрированных на территории Кыргызской Республики, и их оценку;

3) немедленное уведомление уполномоченного государственного органа Кыргызской Республики в области здравоохранения в сфере обращения лекарственных средств при каждом случае выявления новых побочных реакций;

4) подачу периодического обновляемого отчета по безопасности (Periodic Safety Up-date Report - PSUR) в уполномоченный государственный орган в области здравоохранения в соответствии с требованиями настоящего Регламента;

5) проводить обучающие тренинги для медицинских представителей и других служащих на местном уровне;

6) вести базу данных сообщений о побочных действиях, выявленных на территории Кыргызской Республики, и архив документов фармакологического надзора;

7) координацию и внесение изменений в краткую характеристику препарата (Summary Product Characteristics - SPC) и инструкцию по применению относительно безопасности;

8) своевременные и полные ответы на все запросы уполномоченного государственного органа Кыргызской Республики в области здравоохранения в сфере обращения лекарственных средств о предоставлении дополнительной информации, необходимой для оценки соотношения польза/риск при применении лекарственного средства.

402. Владелец регистрационного удостоверения либо его представитель на территории Кыргызской Республики должен:

1) представить информацию о системе обеспечения безопасности, описание системы фармакологического надзора держателя регистрационного удостоверения и подтверждение того, что на территории Кыргызской Республики имеется ответственное лицо за фармакологический надзор с указанием его полномочий и обязанностей;

2) гарантировать принятие соответствующих мер, направленных на повышение безопасности применения лекарственных средств;

3) вести учет всех побочных реакций лекарственных средств, выявленных как на территории Кыргызской Республики, так и в других странах;

4) предоставлять информацию относительно соотношения пользы и риска лекарственного средства в уполномоченный государственный орган Кыргызской Республики в области здравоохранения в сфере

обращения лекарственных средств в соответствии с требованиями настоящего Регламента.

403. Осуществление фармакологического надзора в Кыргызской Республике осуществляется при поддержке руководителей всех звеньев здравоохранения и медицинских работников организаций здравоохранения независимо от форм собственности, фармацевтических компаний (производителей/заявителей/или его представителей), фармацевтических работников, сотрудников фармацевтической инспекции и контроля качества лекарственных средств, контрольно-разрешительных органов других стран и международных организаций по контролю безопасности лекарственных средств.

404. Информация о побочных реакциях лекарственных средств собирается с помощью спонтанных сообщений, активного мониторинга стационаров, рецептурного мониторинга, мета-анализа.

405. Руководители организаций здравоохранения, независимо от форм собственности, должны нести ответственность за сбор и предоставление информации в уполномоченный государственный орган Кыргызской Республики в области здравоохранения в сфере обращения лекарственных средств о побочных реакциях лекарственных средств.

406. Медицинские работники всех организаций здравоохранения, независимо от форм собственности, фармацевтические компании (производители/заявители/или его представители) должны своевременно предоставлять достоверную информацию о случаях побочных реакций лекарственных средств в уполномоченный государственный орган Кыргызской Республики в области здравоохранения в сфере обращения лекарственных средств.

407. Фармацевтические компании (производители/заявители/или его представители) должны обеспечить функционирование надлежащей системы сбора, оценки и предоставления в уполномоченный государственный орган Кыргызской Республики в области здравоохранения в сфере обращения лекарственных средств достоверной информации о побочных реакциях лекарственных средств, а также любых других данных, необходимых для оценки риска и пользы при медицинском применении лекарственного средства, что является обязательным условием нахождения лекарственного средства на фармацевтическом рынке Кыргызской Республики.

408. При необходимости принятия мер с целью приведения статуса лекарственного средства в соответствие с новыми сведениями по безопасности, уполномоченный государственный орган Кыргызской Республики в области здравоохранения в сфере обращения лекарственных средств рассматривает следующие предложения:

- об отказе в государственной регистрации/перерегистрации лекарственных средств;
- о необходимости внесения изменений в инструкцию по применению лекарственного средства;
- о приостановлении действия регистрационного удостоверения лекарственного средства;
- об аннулировании действия регистрационного удостоверения лекарственного средства.

409. Предложение об отказе в государственной регистрации/перерегистрации лекарственного средства производится в тех случаях, когда имеющиеся на момент рассмотрения вопроса о государственной регистрации/перерегистрации данные свидетельствуют о выявленном при применении лекарственного средства неблагоприятном соотношении риск-польза.

410. Предложение о внесении изменений в инструкцию по применению и/или листок-вкладыш производится в тех случаях, когда анализ полученной информации по безопасности лекарственного средства выявляет изменение соотношения риск-польза в сторону неблагоприятного для отдельных категорий пациентов, по отдельным показаниям, режимам дозирования либо если обеспечение безопасного применения лекарственного средства требует внесения новых дополнительных сведений.

411. Предложение о приостановлении действия регистрационного удостоверения о государственной регистрации лекарственных средств производится в случаях, когда анализ полученной информации по безопасности лекарственного средства выявляет изменение соотношения риск-польза для лекарственного средства в сторону неблагоприятного, но окончательное заключение требует получения дополнительных сведений.

412. Предложение об аннулировании действия регистрационного удостоверения о государственной регистрации лекарственных средств производится в тех случаях, когда анализ полученной информации по безопасности лекарственного средства определяет соотношение риск-польза для лекарственного средства как неблагоприятное.

413. Уполномоченный государственный орган Кыргызской Республики в области здравоохранения в сфере обращения лекарственных средств на основании всей собираемой информации, включая данные контрольно-разрешительных органов других стран, готовит аналитические материалы по актуальным вопросам безопасности фармакотерапии для опубликования в специализированных изданиях, информационных письмах для специалистов организаций здравоохранения.

414. Информация о побочных реакциях лекарственных средств поступает в уполномоченный государственный орган Кыргызской Республики в области здравоохранения в сфере обращения лекарственных средств от:

- медицинских и фармацевтических работников всех организаций здравоохранения независимо от форм собственности;
- фармацевтических компаний (производителей/заявителей/представителей);
- медицинских информационных источников и научных изданий;
- неправительственных организаций (НПО) и других организаций, представляющих интересы потребителей лекарственных средств, разрешенных к медицинскому применению в Кыргызской Республике;
- контрольно-разрешительных органов других стран и международных организаций по контролю безопасности лекарственных средств.

415. Уполномоченный государственный орган Кыргызской Республики

в области здравоохранения в сфере обращения лекарственных средств предоставляет информацию о зарегистрированных случаях побочных реакций лекарственных средств:

- Министерству здравоохранения Кыргызской Республики - по требованию;

- уполномоченным международным организациям (Всемирная организация здравоохранения и т.п.) для внесения в международную базу данных информации о случаях побочных реакций лекарственных средств.

416. Врачи всех организаций здравоохранения, независимо от форм собственности, обязаны предоставлять в уполномоченный государственный орган Кыргызской Республики в области здравоохранения в сфере обращения лекарственных средств информацию о любых побочных реакциях или случаях отсутствия эффективности лекарственного средства по установленной форме (приложение 9 к настоящему Регламенту). Карта-сообщение о побочной реакции или отсутствии эффективности лекарственного средства при медицинском применении (далее - желтая карта) заполняется врачом или фармацевтическим работником, согласно установленным требованиям (приложение 9 к настоящему Регламенту), и предоставляется в уполномоченный государственный орган Кыргызской Республики в области здравоохранения в сфере обращения лекарственных средств независимо от способа оформления. Желтая карта может быть предоставлена на бумажном или электронном носителе.

417. В случае развития несерьезной побочной реакции лекарственного средства и/или отсутствия эффективности при медицинском применении лекарственного средства и наличия причинно-следственной связи с приемом подозреваемого лекарственного средства врач предоставляет заполненную желтую карту в уполномоченный государственный орган Кыргызской Республики в области здравоохранения в сфере обращения лекарственных средств в течение 15 суток.

418. В случае развития серьезной побочной реакции лекарственного средства и наличия причинно-следственной связи с применением подозреваемого лекарственного средства врач предоставляет заполненную желтую карту в уполномоченный государственный орган Кыргызской Республики в области здравоохранения в сфере обращения лекарственных средств в течение 48 часов.

419. В случае развития серьезной побочной реакции лекарственного средства, которая привела к смерти больного, врач также одновременно сообщает об этом главному врачу (или его заместителю по лечебной работе). Далее, главный врач или его заместитель по лечебной работе немедленно передает телефонограмму, об этом случае в уполномоченный государственный орган Кыргызской Республики в области здравоохранения в сфере обращения лекарственных средств.

420. В случае развития серьезной побочной реакции лекарственного средства, при подозрении на ненадлежащее качество

лекарственного средства, при наличии причинно-следственной связи с применением подозреваемого лекарственного средства врач предоставляет заполненную желтую карту в уполномоченный государственный орган Кыргызской Республики в области здравоохранения в сфере обращения лекарственных средств в течение 48 часов.

421. Информацию о побочных реакциях лекарственного средства врач должен внести в первичную учетную медицинскую документацию:

- карта учета амбулаторных посещений (Форма N 039 У);
- медицинская карта стационарного больного (Форма N 003/о).

422. Порядок предоставления организациями здравоохранения, независимо от форм собственности, информации о побочных реакциях лекарственных средств, разрешенных к медицинскому применению:

1) все организации здравоохранения, независимо от форм собственности в определенные сроки составляют и предоставляют отчет о случаях побочных реакций при медицинском применении лекарственных средств по установленной форме (приложение 10 к настоящему Регламенту);

2) отчет составляется на основании копий заполненных форм желтых карт о побочной реакции и отсутствии эффективности лекарственного средства при медицинском применении и другой первичной учетной медицинской документации, согласно установленным требованиям (приложение 10 к настоящему Регламенту);

3) отчет предоставляется в уполномоченный государственный орган Кыргызской Республики в области здравоохранения в сфере обращения лекарственных средств не позднее 25 декабря текущего года.

423. Порядок предоставления производителем/заявителем (или его представителем) информации о побочных реакциях лекарственных средств, разрешенных к медицинскому применению:

1) фармацевтические компании (производители/заявители/или его представители) обязаны предоставлять в уполномоченный государственный орган Кыргызской Республики в области здравоохранения в сфере обращения лекарственных средств информацию:

- обо всех случаях серьезной побочной реакции лекарственного средства, которые были зафиксированы при его медицинском применении в Кыргызской Республике;
- обо всех случаях отсутствия эффективности лекарственного средства, которые были зафиксированы при его медицинском применении в Кыргызской Республике, и возникли при лечении;
- обо всех подозреваемых случаях побочной реакции лекарственного средства, которые были зафиксированы на территории другой страны и о которых ему стало известно;
- обо всех случаях подозреваемой серьезной неожидаемой побочной реакции лекарственного средства, которые привели к смерти больного и/или угрозе жизни пациента;
- обо всех случаях побочной реакции, которая может привести к изменениям в оценке соотношения риск/польза.

Эту информацию необходимо предоставлять согласно установленным форме и требованиям (приложение 11 к настоящему Регламенту)

немедленно, но не позднее 15 дней с момента получения информации, которая идентифицирует данный случай;

2) фармацевтические компании (производители/заявители/представители) обязаны предоставлять в уполномоченный государственный орган Кыргызской Республики в области здравоохранения в сфере обращения лекарственных средств регулярно обновляемый отчет по безопасности лекарственного средства, разрешенного к медицинскому применению, на все лекарственные средства, зарегистрированные в Кыргызской Республике (далее регулярный отчет), согласно установленной структуре (приложение 12 к настоящему Регламенту). Полный регулярный отчет предоставляется на русском или английском языке с периодичностью:

- 1 раз в 6 месяцев - в течение первых 2 лет после получения регистрационного свидетельства;

- 1 раз в год - в течение последующих 3 лет;

- 1 раз в 5 лет при условии нахождения лекарственного средства на фармацевтическом рынке Кыргызской Республики;

- немедленно по запросу уполномоченного государственного органа Кыргызской Республики в области здравоохранения в сфере обращения лекарственных средств;

3) при перерегистрации лекарственного средства в Кыргызской Республике производитель/заявитель или (его представитель) должен предоставлять данные о состоянии безопасности медицинского применения лекарственных средств в Кыргызской Республике за период последнего регистрационного свидетельства по установленной форме (приложение 13 к настоящему Регламенту), вместе с регулярным отчетом, который подается в виде:

- последнего из регулярных отчетов, указанных в подпункте 2 настоящего пункта;

- единого регулярного отчета;

- обобщающего отчета вместе с регулярными отчетами, на которые есть ссылки;

4) регулярный отчет составляется для лекарственного средства, которое содержит одну активную субстанцию, а также для лекарственного средства, которое содержит комбинацию субстанций;

5) регулярный отчет должен содержать всю существенную информацию по безопасности медицинского применения лекарственного средства за отчетный период. В регулярном отчете также должна быть предоставлена информация о выявленном возрастании частоты побочных реакций лекарственного средства, а также методы, с помощью которых было определено это возрастание;

6) данные обо всех серьезных случаях побочной реакции лекарственного средства, которые были зарегистрированы не производителем/заявителем (или его представителем), предоставляются в составе регулярного отчета в виде сводных таблиц, начиная с международной даты рождения лекарственного средства.

424. Исследование безопасности лекарственного средства, разрешенного к медицинскому применению (далее - исследование безопасности), проводится по согласованию с уполномоченным

государственным органом Кыргызской Республики в области здравоохранения в сфере обращения лекарственных средств в следующих случаях:

- для лекарственного средства с новой химической структурой или новым механизмом действия;
- при имеющейся неопределенности относительно клинической эффективности или токсичного эффекта у животных;
- в случае неопределенности относительно профиля безопасности лекарственного средства;
- при необходимости более тщательного изучения побочных реакций, выявленных во время проведения клинических испытаний, и обосновать факторы риска;
- если лекарственное средство имеет высокоспецифическую область применения, которое обуславливает необходимость наблюдения специалиста.

425. Исследование безопасности может проводиться исследователем как:

- клиническое исследование;
- фармакоэпидемиологическое исследование - в виде исследования типа "случай-контроль", когортного исследования.

426. Фармакоэпидемиологическое исследование проводится в следующем порядке:

1) производитель/заявитель/или его представитель составляет протокол исследования безопасности лекарственного средства, разрешенного к медицинскому применению, согласно установленной структуре (приложение 14 к настоящему Регламенту) и предоставляет его в уполномоченный государственный орган Кыргызской Республики в области здравоохранения в сфере обращения лекарственных средств для согласования в срок не позднее, чем за 1 месяц до запланированной даты проведения этого исследования;

2) исследование безопасности лекарственного средства может быть начато при наличии одобрения этического совета протокола исследования безопасности лекарственного средства, разрешенного к медицинскому применению;

3) в течение срока до 10 рабочих дней производитель/заявитель/или его представитель информирует уполномоченный государственный орган Кыргызской Республики в области здравоохранения в сфере обращения лекарственных средств о начале исследования безопасности лекарственного средства, разрешенного к медицинскому применению, по установленной форме (приложение 15 к настоящему Регламенту);

4) в течение исследования безопасности лекарственного средства и после его окончания, в случае необходимости, уполномоченный государственный орган Кыргызской Республики в области здравоохранения в сфере обращения лекарственных средств может запросить у производителя/заявителя/или его представителя любые материалы по данному исследованию безопасности;

5) производитель/заявитель/или его представитель должен сообщать обо всех случаях серьезной побочной реакции лекарственного

средства, которые были зарегистрированы во время проведения исследования безопасности. Сообщение предоставляется по установленной форме (приложение 13 к настоящему Регламенту) в срок, указанный в пункте 423 настоящего Регламента. Информация обо всех случаях несерьезной побочной реакции лекарственного средства, которые были зарегистрированы во время проведения исследования безопасности, должна быть обобщенная, и внесена в отчет о проведении исследования безопасности лекарственного средства, разрешенного к медицинскому применению;

6) в течение 90 дней после окончания исследования безопасности производитель/заявитель/или его представитель информирует уполномоченный государственный орган Кыргызской Республики в области здравоохранения в сфере обращения лекарственных средств о завершении или временном прекращении исследования безопасности лекарственного средства, разрешенного к медицинскому применению, по установленной форме (приложение 16 к настоящему Регламенту);

7) в случае досрочного завершения исследования безопасности производитель/заявитель/или его представитель информирует уполномоченный государственный орган Кыргызской Республики в области здравоохранения в сфере обращения лекарственных средств о завершении или временном прекращении исследования безопасности лекарственного средства, разрешенного к медицинскому применению, по установленной форме (приложение 16 к настоящему Регламенту), в течение 15 дней с указанием причин досрочного завершения этого исследования безопасности;

8) производитель/заявитель/или его представитель предоставляет в уполномоченный государственный орган Кыргызской Республики в области здравоохранения в сфере обращения лекарственных средств отчет о проведении исследования безопасности лекарственного средства, разрешенного к медицинскому применению, согласно установленной структуре (приложение 17 к настоящему Регламенту), в срок не позднее, чем через 6 месяцев с момента завершения этого исследования безопасности;

9) уполномоченный государственный орган Кыргызской Республики в области здравоохранения в сфере обращения лекарственных средств проводит экспертизу отчета о проведенном исследовании безопасности лекарственного средства, разрешенного к медицинскому применению, в срок - 90 дней.

427. Уполномоченный государственный орган Кыргызской Республики в области здравоохранения в сфере обращения лекарственных средств систематизирует и анализирует информацию о побочных реакциях лекарственных средств, которую он получает.

428. Уполномоченный государственный орган Кыргызской Республики в области здравоохранения в сфере обращения лекарственных средств проводит:

- оценку качества информации;
- кодирование информации;
- выявление информации, которая дублируется;
- оценку причинно-следственной связи между клиническими

проявлениями любой побочной реакции и применением подозреваемого лекарственного средства;

- оценку соотношения "риск/польза".

429. По результатам анализа и оценки информации о побочных реакциях лекарственных средств уполномоченный государственный орган Кыргызской Республики в области здравоохранения в сфере обращения лекарственных средств:

1) предоставляет предложения о принятии решений касательно:

- полного или временного запрета медицинского применения лекарственного средства в случае получения срочного сообщения;

- выявления прежде неизвестных опасных свойств лекарственного средства, которые привели или могут привести к тяжелым последствиям для здоровья и жизни людей вследствие возникновения серьезной побочной реакции или по результатам проведения исследования безопасности;

2) рекомендует производителю/заявителю/или его представителю:

- внесение уточнений, дополнений или изменений в инструкцию по применению лекарственного средства;

- проведение исследований безопасности.

430. Решения уполномоченного государственного органа Кыргызской Республики в области здравоохранения в сфере обращения лекарственных средств относительно дальнейшего медицинского применения лекарственных средств могут быть обжалованы, согласно действующему законодательству Кыргызской Республики.

431. Государственный контроль за качеством и безопасностью лекарственных средств включает мероприятия, направленные на соблюдение требований нормативных правовых актов Кыргызской Республики, регламентирующих обеспечение качества и безопасности лекарственных средств.

432. Государственному контролю за качеством и безопасностью лекарственных средств подлежат все лекарственные средства, ввезенные на таможенную территорию Кыргызской Республики с целью их дальнейшей реализации (торговли), применения или использования в производстве лекарственных средств, а также произведенные в Кыргызской Республике и изготовленные в аптечных условиях, готовые к употреблению лекарственные средства.

433. Порядок государственного контроля за качеством и безопасностью лекарственных средств определяется Правительством Кыргызской Республики.

434. Государственный надзор за соблюдением требований, установленных настоящим Регламентом, осуществляется уполномоченным государственным органом Кыргызской Республики в области здравоохранения в сфере обращения лекарственных средств и его территориальными подразделениями.

435. Государственный надзор за лекарственными средствами и процессами их производства, хранения, транспортировки, реализации и утилизации осуществляется на всех стадиях обращения.

436. Государственный надзор осуществляется с учетом риска продукции.

437. Порядок проведения государственного надзора, кратность проверок определяются законодательством Кыргызской Республики.

438. Уполномоченный государственный орган Кыргызской Республики в области здравоохранения в сфере обращения лекарственных средств:

1) проводит мероприятия по государственному надзору по вопросам, входящим в его компетенцию, в порядке, установленном законодательством Кыргызской Республики и требованиями настоящего Регламента;

2) принимает меры воздействия по пресечению и недопущению реализации лекарственных средств, не отвечающих требованиям безопасности в соответствии с настоящим Регламентом.

439. Государственный надзор за соблюдением условий обращения лекарственных средств осуществляется уполномоченным государственным органом Кыргызской Республики в области здравоохранения в сфере обращения лекарственных средств в целях защиты жизни, здоровья, прав потребителей лекарственных средств.

440. Задачами государственного надзора за соблюдением условий обращения лекарственных средств являются выявление и пресечение:

1) обращения фальсифицированных лекарственных средств;

2) обращения лекарственных средств, пришедших в негодность, а также лекарственных средств с истекшим сроком годности;

3) обращения лекарственных средств, являющихся товаром ненадлежащего качества, в том числе, чей количественный и качественный состав либо информация (маркировка и инструкция) не соответствуют установленным при регистрации требованиям;

4) нарушений субъектами обращения лекарственных средств условий транспортировки, хранения, утилизации лекарственных средств, условий отпуска потребителям.

441. Государственный надзор за лекарственными средствами, находящимися в обращении, осуществляется в виде контрольного отбора образцов лекарственных средств на складах производителей, предприятиях оптовой торговли лекарственными средствами и в аптечных учреждениях, в случаях проведения проверок фактов незаконного обращения лекарственных средств.

442. Государственный надзор за соблюдением условий обращения лекарственных средств предусматривает:

1) проверку соблюдения субъектами обращения лекарственных средств требований настоящего Регламента;

2) выдачу в пределах полномочий уполномоченного государственного органа Кыргызской Республики в области здравоохранения в сфере обращения лекарственных средств предписаний субъектам обращения лекарственных средств о прекращении нарушений условий обращения лекарственных средств;

3) принятие в установленном законодательством Кыргызской Республики порядке мер по приостановлению производства и реализации лекарственных средств, которые не соответствуют требованиям, по отзыву с внутреннего рынка и (или) от потребителей лекарственных средств, которые не соответствуют требованиям, и информированию об этом потребителей;

4) в соответствующих случаях, при нарушении условий обращения лекарственных средств, необходимо проведение соответствующих регуляторных мероприятий;

5) направление в органы прокуратуры, другие правоохранительные органы по подведомственности материалов для решения вопросов о возбуждении уголовных дел по признакам преступлений, предусмотренных законодательством Кыргызской Республики.

443. К обращению некачественных лекарственных средств применяются следующие мероприятия:

- приостановление обращения со следующим возобновлением обращения или изъятием из обращения отдельной серии лекарственных средств;

- запрещение обращения всех или отдельной серии лекарственного средства путем запрета их ввоза, производства, приобретения, реализации и/или применения;

- изъятие из обращения всех или отдельной серии лекарственного средства со следующим возвращением поставщику или уничтожением лекарственных средств;

- приостановление действия регистрационного удостоверения лекарственного средства.

444. Принятие решения о приостановлении действия или аннулировании регистрационного удостоверения лекарственного средства осуществляется уполномоченным государственным органом Кыргызской Республики в области здравоохранения в сфере обращения лекарственных средств, в соответствии с порядком, установленным настоящим Регламентом.

445. В соответствии с Законом Кыргызской Республики "Об основах технического регулирования в Кыргызской Республике" полное или частичное запрещение (приостановление) процессов производства, хранения, транспортировки, реализации, а также изъятие лекарственных средств из обращения осуществляется по решению суда.

446. При выявлении и принятии решения относительно запрещения обращения или изъятия из обращения некачественных лекарственных средств, которые имеют несоответствия следующего класса, уполномоченный государственный орган Кыргызской Республики в области здравоохранения в сфере обращения лекарственных средств принимает следующие меры:

1) несоответствия класса 1 - уведомление по установленной форме (приложение 18 к настоящему Регламенту) и предписание относительно изъятия таких лекарственных средств из обращения с предоставлением информации уполномоченным органам страны-производителя, всем субъектам хозяйствования, осуществляющим деятельность в сфере обращения лекарственных средств.

К классификации несоответствий класса 1 относятся несоответствия лекарственных средств требованиям нормативных документов, являющиеся опасными для жизни человека или которые могут привести к тяжелым последствиям для здоровья человека:

- маркировка с ошибкой относительно названия, дозы;

- отсутствие стерильности лекарственных средств, которые должны

быть стерильными;

- аномальная токсичность, пирогенность инъекционных и инфузионных растворов, наличие в них механических включений;

- смешивание разных лекарственных средств в одной упаковке;

- неправильное действующее вещество в многокомпонентном лекарственном средстве;

- химическая контаминация с тяжелыми последствиями для здоровья;

- фальсифицированные лекарственные средства;

2) несоответствия класса 2 - уведомление по установленной форме (приложение 18 к настоящему Регламенту) и предписание относительно изъятия таких лекарственных средств из обращения, с предоставлением информации предприятию-производителю данной серии (серий) лекарственного средства, всем субъектам хозяйствования, осуществляющим деятельность в сфере обращения лекарственных средств.

К классификации несоответствий класса 2 относятся несоответствия лекарственных средств, требованиям нормативных документов, которые могут повлечь развитие болезни или ненадлежащее лечение, но не подпадают под определение несоответствий класса 1:

- ошибка текста или графических изображений, которая не относится к классу 1;

- недостаточная или ошибочная информация в инструкции по применению или листке-вкладыше;

- существенное превышение уровня примеси, перекрестная контаминация примесью;

- ненадлежащая укупорка, могущая повлечь тяжелые последствия для здоровья (касается цитотоксических препаратов, сильнодействующих лекарственных средств, упаковки, защищенной от детей);

- несоответствия нормативным документам и/или требованиям фармакопеи, действующих на территории Кыргызской Республики (несоответствие тестам: "однородность содержимого действующего вещества единице дозированного лекарственного средства", "распадение", "растворение) "идентификация", "количественное содержимое", "цветность", "прозрачность", "pH", "показатель преломления", "микробиологическая чистота", "посторонняя примесь", "тяжелые металлы", "остаточные количества органических растворителей", "пестициды", "афлотоксины", "радионуклиды", "отсутствие стабильности", "содержимое влаги (субстанции)", "герметичность", "содержимое радионуклидов" и др.);

3) несоответствия класса 3 - уведомление и предписание относительно изъятия таких лекарственных средств из обращения в течение времени, отмеченного в предписании.

К классификации несоответствий класса 3 относятся несоответствия лекарственных средств требованиям нормативных документов, которые не могут повлечь значительный вред для здоровья человека:

- ненадлежащая укупорка нестерильных лекарственных средств;

- незначительная погрешность в маркировке (мелкий размер шрифта, отсутствие номера серии, ошибка в регистрационном номере и тому подобное);

- несоответствия НД и/или требованиям фармакопеи, признанных действующими на территории Кыргызской Республики (несоответствие тестам: "однородность массы для единицы дозированного лекарственного средства", "средняя масса", "масса содержимого упаковки (контейнеру)", "процент выхода содержимого упаковки", "истираемость таблетки без оболочки" и др.).

447. Основанием для запрещения, изъятия из обращения всех или отдельной серии лекарственного средства является:

1) выявление фальсифицированной серии (серий) лекарственного средства;

2) отрицательные заключения относительно качества образцов лекарственного средства, полученные по результатам лабораторных исследований в лабораториях, аккредитованных в установленном порядке, проведенных по направлениям должностных лиц уполномоченного государственного органа Кыргызской Республики в области здравоохранения в сфере обращения лекарственных средств.

В случае установления факта некачественных инфузионных растворов, инъекционной лекарственной формы и другой формы, непосредственно контактирующих с кровью, и лекарственных средств, вводимых эндотрахеальным путем, изъятие из обращения лекарственного средства может быть осуществлено по результатам негативного заключения лабораторных исследований образцов одной серии;

3) установление во время проверки соблюдения субъектами обращения лекарственных средств условий по производству лекарственных средств, оптовой, розничной торговли лекарственными средствами;

4) установление во время проверки производства или осуществления контроля качества лекарственного средства и/или контроля за соблюдением условий по производству, фактов того, что технология производства и/или методы контроля качества лекарственного средства не обеспечивают гарантии качества лекарственного средства, включая методы, которые не воспроизводятся (выводы о воспроизводимости делаются только после исследований в одной из лабораторий, аккредитованных в установленном порядке);

5) установление факта, свидетельствующего о том, что производитель лекарственного средства не осуществляет контроль качества сырья, промежуточных продуктов и готового лекарственного средства, в объеме, заявленном в регистрационном досье;

6) сообщение о серьезной побочной реакции и/или о гибели людей при применении серии или серий лекарственного средства, в случае подтверждения использования некачественных лекарственных средств;

7) установление факта ввоза лекарственного средства с нарушением порядка, установленного законодательством, и требований настоящего Регламента.

448. Основанием для возобновления обращения серии лекарственного средства после приостановления его обращения

являются:

1) положительные заключения относительно качества образцов лекарственного средства, выданные лабораторией, аккредитованной в установленном порядке.

Отбор образцов и лабораторный контроль их качества осуществляется по направлению должностных лиц уполномоченного государственного органа Кыргызской Республики в области здравоохранения в сфере обращения лекарственных средств, устанавливающих объемы исследований;

2) положительные заключения инспекционных проверок субъектов хозяйствования, осуществленных должностными лицами уполномоченного государственного органа Кыргызской Республики в области здравоохранения в сфере обращения лекарственных средств.

449. Приостановление, запрещение обращения с последующим изъятием из обращения путем запрета ввоза, производства, приобретения, реализации (торговли), и/или применения отдельных или всех серий лекарственных средств или возобновлением их обращения осуществляются по такой процедуре:

1) при поступлении информации о наличии в обращении некачественных лекарственных средств уполномоченный государственный орган Кыргызской Республики в области здравоохранения в сфере обращения лекарственных средств изучает документы, свидетельствующие о несоответствии лекарственных средств требованиям нормативных документов, и оценивает наличие оснований, указанных в пунктах 446 и 447 настоящего Регламента;

2) при наличии оснований, отмеченных в пунктах 446 и 447 настоящего Регламента, уполномоченный государственный орган Кыргызской Республики в области здравоохранения в сфере обращения лекарственных средств выдает предписание о приостановлении или запрещении обращения (дальше предписание) с последующим изъятием из обращения лекарственных средств или со следующим возобновлением обращения на всей территории на основании решения суда. Предписание сопровождает уведомление по установленной форме (приложение 18 к настоящему Регламенту).

3) предписание и уведомление (сообщение) доводятся до сведения производителя лекарственного средства или его представителя, территориального органа, субъектов хозяйствования письмами, электронной почтой, или путем опубликования в средствах массовой информации. В случае установления несоответствий класса 1 или 2, уполномоченный государственный орган Кыргызской Республики в области здравоохранения в сфере обращения лекарственных средств осуществляет мероприятия относительно процедуры отзыва, после поступления соответствующей подтвержденной информации;

4) для этого на веб-сайте уполномоченного государственного органа Кыргызской Республики в области здравоохранения в сфере обращения лекарственных средств размещается информация относительно контактных телефонов, и ответственных лиц, которые, в случае необходимости, могут начать процедуру отзыва в любое время суток;

5) в срок, указанный в предписании, субъекты хозяйствования

должны принять меры к выполнению требований решения или предписания должностных лиц уполномоченного государственного органа Кыргызской Республики в области здравоохранения в сфере обращения лекарственных средств относительно обращения лекарственных средств, приведенных в соответствующем предписании или решении;

6) лекарственные средства, относительно которых должностными лицами уполномоченного государственного органа Кыргызской Республики в области здравоохранения в сфере обращения лекарственных средств было принято решение о предоставлении предписания о запрещении обращения, отделяют от других лекарственных средств и помещают в "КАРАНТИН";

7) при установлении несоответствия лекарственных средств требованиям нормативных документов, что влечет за собой необходимость проведения дополнительных лабораторных исследований, уполномоченный государственный орган Кыргызской Республики в области здравоохранения в сфере обращения лекарственных средств организует и осуществляет соответствующие мероприятия, а именно лабораторные исследования образцов лекарственных средств, находящихся в обращении, а также архивных образцов произведенной серии лекарственных средств, хранящихся производителем в достаточном количестве для проведения трех полных анализов по всем показателям нормативных документов;

8) срок приостановления обращения не может превышать 45 рабочих дней, если лабораторные исследования лекарственных средств не нуждаются в более длительном времени;

9) в случае непредставления производителем (заказчиком, дистрибьютором, и тому подобное) стандартных образцов и сравнительных веществ для проведения государственного контроля качества (лабораторного исследования) лекарственных средств, в сроки, отмеченные в предыдущем пункте, должностные лица уполномоченного государственного органа Кыргызской Республики в области здравоохранения в сфере обращения лекарственных средств запрещают (останавливают) производство, реализацию, применение таких лекарственных средств, путем изъятия их из обращения;

10) на основании результатов дополнительных исследований лекарственных средств выдается предписание или решение о возобновлении обращения, изъятии из обращения или запрещении обращения лекарственного средства с последующей утилизацией.

В случаях, когда невозможно провести контроль качества лекарственного средства в объеме, определенном уполномоченным государственным органом Кыргызской Республики в области здравоохранения в сфере обращения лекарственных средств, выдается предписание о запрещении обращения серии, или серий лекарственного средства, с последующим изъятием из обращения отмеченной серии, или серий препарата, путем возвращения поставщику (производителю), или уничтожения;

11) на основании предписания уполномоченного государственного органа Кыргызской Республики в области здравоохранения в сфере обращения лекарственных средств об изъятии из обращения

лекарственных средств их изолируют и помечают "изъятие", передают по акту поставщику или производителю лекарственного средства или уничтожают в установленном порядке.

Изъятые из обращения фальсифицированные лекарственные средства возвращаются поставщику (производителю) или уничтожаются в порядке, установленном законодательством Кыргызской Республики.

Документы, которые подтверждают изъятие из обращения лекарственных средств или выполнение других решений, приведенных в предписании или решении уполномоченного государственного органа Кыргызской Республики в области здравоохранения в сфере обращения лекарственных средств, сохраняются у субъектов хозяйствования не менее трех лет;

12) в течение десяти рабочих дней, если иное не указано в предписании уполномоченного государственного органа Кыргызской Республики в области здравоохранения в сфере обращения лекарственных средств, субъект хозяйствования, у которого имеется в наличии серия или серии лекарственных средств, указанные в предписании, сообщает в уполномоченный государственный орган Кыргызской Республики в области здравоохранения в сфере обращения лекарственных средств об осуществленных мероприятиях по выполнению указанного предписания с предоставлением копий документов, которые подтверждают факт уничтожения лекарственного средства или возврата лекарственного средства поставщику (производителю).

450. Возобновление производства, реализации, хранения и использования лекарственного средства проводится по письменному обращению субъекта хозяйствования или уполномоченного им лица в таком порядке:

1) субъект хозяйствования или уполномоченное им лицо в письменной форме сообщает в уполномоченный государственный орган Кыргызской Республики в области здравоохранения в сфере обращения лекарственных средств, которым было выдано предписание о запрещении обращения лекарственного средства, о выполнении мероприятий по устранению обнаруженных нарушений нормативных документов и настоящего Регламента;

2) контроль исполнения мероприятий по устранению нарушений нормативных документов и настоящего Регламента осуществляется путем проверки должностными лицами уполномоченного государственного органа Кыргызской Республики в области здравоохранения в сфере обращения лекарственных средств. При проведении проверки устанавливается, устранены ли выявленные ранее у субъекта хозяйствования нарушения и причины, их вызвавшие. По результатам проверки составляется соответствующий акт;

3) при необходимости, уполномоченный государственный орган Кыргызской Республики в области здравоохранения в сфере обращения лекарственных средств направляет образцы лекарственных средств в одну из лабораторий, аккредитованных в установленном порядке, для анализа в объеме, определенном уполномоченным государственным органом Кыргызской Республики в области здравоохранения в сфере обращения лекарственных средств.

Результаты анализа в срок до 3-х рабочих дней по окончании анализа передаются лабораторией уполномоченному государственному органу Кыргызской Республики в области здравоохранения в сфере обращения лекарственных средств, направившему образцы на анализ;

4) если установлено, что обнаруженные ранее нарушения и причины, их вызвавшие, устранены и качество лекарственного средства отвечает требованиям нормативного документа, уполномоченный государственный орган Кыргызской Республики в области здравоохранения в сфере обращения лекарственных средств принимает решение о возобновлении производства и/или реализации, и/или применения лекарственного средства;

5) если основанием для запрета лекарственного средства является сообщение о серьезной побочной реакции и/или о гибели людей при применении серии или серий лекарственного средства, возобновление обращения лекарственного средства, проводится при наличии положительных выводов относительно качества серии или серий лекарственного средства и положительных выводов органа, ответственного за государственную регистрацию лекарственных средств, относительно последующего медицинского применения лекарственного средства;

6) при последующей поставке лекарственных средств субъект хозяйствования обязан осуществить необходимые мероприятия по предотвращению приобретения и применения лекарственных средств, указанных в соответствующих предписаниях уполномоченного государственного органа Кыргызской Республики в области здравоохранения в сфере обращения лекарственных средств.

451. Контроль исполнения субъектами хозяйствования требований настоящего Регламента осуществляет уполномоченный государственный орган Кыргызской Республики в области здравоохранения в сфере обращения лекарственных средств.

Глава 15
Возмещение вреда, причиненного здоровью человека вследствие применения лекарственных средств

452. Вред, причиненный здоровью гражданина вследствие применения лекарственного средства, подлежит возмещению причинителем вреда независимо от его вины и от того, состоял ли потерпевший с ним в договорных отношениях или нет.

453. Вред, причиненный здоровью и жизни человека вследствие применения лекарственных средств, возмещается:

- предприятием-производителем, допустившим нарушение технологии производства лекарственного средства и (или) издание инструкции по его применению, содержащей ошибку;
- оптовым поставщиком в случае поставки и реализации недоброкачественных лекарственных средств;
- аптечным учреждением в случаях, когда по его вине отпущено лекарственное средство, не пригодное к употреблению в результате

нарушения правил фармацевтической деятельности;

- лечебно-профилактической организацией независимо от форм собственности, лицом, занимающимся частной медицинской практикой, в случае, если вред причинен неправильным или нерациональным назначением лекарственных средств;

- рекламодателем в случае, если вред причинен в результате применения человеком рекламированного им лекарственного средства.

454. Причинитель вреда освобождается от ответственности за вред, причиненный здоровью гражданина вследствие применения лекарственного средства, в следующих случаях, если:

- вред причинен вследствие нарушения самим потерпевшим инструкции по применению;

- вред причинен лекарственным средством, пришедшим в негодность в результате нарушения самим потерпевшим правил хранения лекарственного средства;

- вред причинен нежелательными эффектами и/или взаимодействиями, вероятность наступления которых указана в инструкции по применению лекарственного средства;

- вред причинен участнику клинического исследования нежелательными эффектами, вероятность наступления которых указывалась в подписанном им информированном согласии.

455. Положения настоящей главы не распространяются на случаи причинения вреда третьими лицами, профессионально не занятыми в сфере обращения лекарственных средств.

Глава 16
Заключительные и переходные положения

456. Лица, нарушившие требования настоящего Регламента, несут ответственность в соответствии с законодательством Кыргызской Республики.

457. Выпуск в обращение (включая реализацию в сфере розничной торговли) лекарственных средств, произведенных, изготовленных или импортированных до дня вступления в силу настоящего Регламента, допускается в течение срока годности лекарственных средств.

458. Настоящий Регламент вступает в силу по истечении шести месяцев со дня официального опубликования, кроме пунктов 36, 66, 80, 431-433.

459. Пункт 36 настоящего Регламента вступает в силу в соответствии с планом внедрения правил GLP, утвержденным Правительством Кыргызской Республики.

460. Пункт 66 настоящего Регламента вступает в силу в соответствии с планом внедрения правил GCP, утвержденным Правительством Кыргызской Республики.

461. Пункт 80 настоящего Регламента вступает в силу в соответствии с планом поэтапного внедрения правил GMP, утвержденным Правительством Кыргызской Республики.

462. Пункты 431-433 настоящего Регламента вступают в силу через 24 месяца со дня вступления в силу настоящего Регламента.

Приложение 1

ПЕРЕЧЕНЬ
лекарственных средств, подлежащих
оценке соответствия

N	Наименование продукции	Коды ТН ВЭД	Обязательные требования	Формы оценки соответствия
1	Корни солодки	1211 10 000 0	Государственная фармакопея X изд., ст.573	Регистрация; государственный контроль
2	Корни женьшеня	1211 20 000 0	Государственная фармакопея XI изд., ст.66	Регистрация; государственный контроль
3	Душица обыкновенная, или дикий майоран, (Origanum vulgare) (ветки, стебли и листья)	1211 90 700 0	Государственная фармакопея XI изд., ст.55	Регистрация; государственный контроль
4	Шалфей аптечный	1211 90 750 0	Государственная	

	(Salvia officinalis) (листья и цветки)		фармакопея XI изд., ст.22	Регистрация; государственный контроль
5	Прочие растения и их части (включая семена и плоды), используемые в фармацевтических целях, свежие или сушеные, целые или измельченные, дробленые или молотые	1211 90 980 0	Государственная фармакопея X, XI изд.	Регистрация; государственный контроль
6	Растительные соки и экстракты из солодки	1302 12 000 0	ФС РК 42337-2001; Фармакопейная статья 68 ФС 68); Временная Фармакопейная статья (далее ВФС 68); Фармакопейная	Регистрация; государственный контроль (далее

				статья 42 (далее)
				ФС 42);
				Государственные
				фармакопеи X,
				XI изд. (далее
				ГФ IX, X; XI,
				XII изд.)
7	Растительные соки и экстракты, прочее	1302 19 800 0	ВФС 68; ФС 68; ФС 42; Спецификация 68 (далее СП 68); ГФ IX, X, XI, XII изд.	Регистрация; государственный контроль
8	Смеси витаминов и минеральных веществ, предназначенные для сбалансированного дополнения к питанию	2106 90 980 3 2106 90 980 9	ВФС 68; ФС 68; ФС 42; СП 68; ГФ IX, X, XI, XII изд.; Международная фармакопея (IP); Американская фармакопея (USP); Европейская	Регистрация; государственный контроль

			фармакопея (EP); Британская фармакопея (BP); Индийская фармакопея (IndP); Китайская фармакопея (ChP); Японская фармакопея (JP)	
9	Спирт этиловый неденатурированный любой концентрации	2207 10 000 0- 2207 20 000 0	ВФС 68, ФС 68, ФС 42, ГФ IX, изд.;	Регистрация; Государственный контроль
10	Ментол	2906 11 000 0	EP стр. 1157	Государственный контроль
11	Резорцин	2907 21 000 0	ГФ X ст.577	Государственный контроль

12	Эфир диэтиловый простой (эфир медицинский)	2909 11 000 0	ГФ X ст.34	Государственный контроль
13	Формальдегид (формалин)	2912 11 000 0	ГФ X ст.619	Государственный контроль
14	Камфора	2914 21 000 0	ГФ X ст.128	Государственный контроль
15	Кислоты карбоновые, содержащие фенольную группу и их производные	2918 21 000 0- 2918 29 900 0	ВФС 68; ФС 68; ФС 42; СП 68; IX, X, XI, XII изд.; IP, USP, EP, BP, IndP, ChP, JP	Государственный контроль ГФ
16	Аминокислоты, кроме соединений, содержащих более одного типа кислородсодержащих функциональных групп,	2922 41 000 0- 2922 49 950 0	ВФС 68; ФС 68; ФС 42; СП 68; IX, X, XI, XII изд.; IP, USP, EP, BP, IndP, ChP, JP	Государственный контроль ГФ

		их простые и сложные эфиры; соли этих соединений:			
17	Соединения гетероциклические, содержащие лишь гетероатомы азота	2933 11 100 0- 2933 99 900 0	ВФС 68; ФС 68; ФС 42; СП 68; IX, X, XI, XII изд.; IP, USP, EP, BP, IndP, ChP, JP	Государственный контроль	ГФ
18	Нуклеиновые кислоты и их соли	2934 10 000 0- 2934 99 900 0	ВФС 68; ФС 68; ФС 42; СП 68; IX, X, XI, XII изд.; IP, USP, EP, BP, IndP, ChP, JP	Государственный контроль	ГФ
19	Провитамины, витамины и гормоны	2936 10 000 0- 2936 90 900 0	ВФС 68; ФС 68; ФС 42; СП 68; IX, X, XI, XII изд.; IP, USP, EP, BP, IndP, ChP, JP	Государственный контроль	ГФ

20	Гликозиды и алкалоиды растительного происхождения, природные или синтезированные, их соли	2938 10 000 0- 2938 90 900 0	ВФС 68; ФС 68; ФС 42; СП 68; IX, X, XI, XII изд.; IP, USP, EP, BP, IndP, ChP, JP	Государственный контроль
21	Органические соединения прочие	2941 10 000 0- 2942 00 000 0	ВФС 68; ФС 68; ФС 42; СП 68; IX, X, XI, XII изд.; IP, USP, EP, BP, IndP, ChP, JP	Государственный контроль
	Железы и прочие органы, предназначенные для органотерапии, высушенные, измельченные или не измельченные в порошок; экстракты желез или прочих органов или их	3001		

		секретов, предназначенные для органотерапии; гепарин и его соли; прочие вещества человеческого или животного происхождения, предназначенные для терапевтических или профилактических целей, в другом месте не поименованные или не включенные:			
	22	Железы и прочие органы измельченные в порошок	3001 10 100 0	ВФС 68; ФС 68; ФС 42; СП 68; IX, X, XI, XII изд.; IP, USP, EP, BP, IndP, ChP, JP	Регистрация; ГФ государственный контроль
	23	Железы и прочие органы	3001 10 900 0	ВФС 68; ФС 68; ФС 42; СП 68;	Регистрация; ГФ государст-

				IX, X, XI, XII	венный
				изд.; IP, USP,	контроль
				EP, BP, IndP,	
				ChP, JP	
24	Экстракты желез человеческого происхождения	3001 20 100 0	ВФС 68; ФС 68; ФС 42; СП 68; IX, X, XI, XII изд.; IP, USP, EP, BP, IndP, ChP, JP	Регистрация; ГФ государственный контроль	
25	Экстракты прочих органов или их секретов	3001 20 900 0	ВФС 68; ФС 68; ФС 42; СП 68; IX, X, XI, XII изд.; IP, USP, EP, BP, IndP, ChP, JP	Регистрация; ГФ государственный контроль	
26	Прочие вещества человеческого происхождения	3001 90 100 0	ВФС 68; ФС 68; ФС 42; СП 68; IX, X, XI, XII изд.; IP, USP, EP, BP, IndP, ChP, JP	Регистрация; ГФ государственный контроль	

27	Гепарин и его соли	3001 90 910 0	ВФС 68; ФС 68; ФС 42; СП 68; IX, X, XI, XII изд.; IP, USP, EP, BP, IndP, ChP, JP	Регистрация; ГФ государственный контроль
28	Прочие вещества животного или человеческого происхождения, предназначенные для терапевтических или профилактических целей, в другом месте не поименованные или не включенные	3001 90 990 0	ВФС 68; ФС 68; ФС 42; СП 68; IX, X, XI, XII изд.; IP, USP, EP, BP, IndP, ChP, JP	Регистрация; ГФ государственный контроль
	Кровь человеческая; кровь животных, приготовленная для использования в терапевтических,	3002		

		профилактических или диагностических целях; сыворотки иммунные и фракции крови прочие и модифицированные иммунологические продукты, в том числе полученные методами биотехнологии; вакцины, токсины, культуры микроорганизмов (кроме дрожжей) и аналогичные продукты:			
	29	Сыворотки иммунные против яда змей	3002 10 100 1	ВФС 68; ФС 68; ФС 42; СП 68; IX, X, XI, XII изд.; IP, USP, EP, BP, IndP, ChP, JP	Регистрация; ГФ государственный контроль
	30	Сыворотки иммунные прочие	3002 10 100 9	ВФС 68; ФС 68; ФС 42; СП 68;	Регистрация;

ГФ|государст- |
| | | |IX, X, XI, XII
|венный |
| | | |изд.; IP, USP,
|контроль |
| | | |EP, BP, IndP, |
|
| | | |ChP, JP |
|
|---|---|---|---|---|---|
---|
|31|Гемоглобин, глобулины|3002 10 910 0 |ВФС 68; ФС 68;
|Регистрация;|
| |крови и сывороточные | |ФС 42; СП 68;
ГФ|государст- |
| |глобулины | |IX, X, XI, XII
|венный |
| | | |изд.; IP, USP,
|контроль |
| | | |EP, BP, IndP, |
|
| | | |ChP, JP |
|
|---|---|---|---|---|---|
---|
|32|Факторы |3002 10 950 1 |ВФС 68; ФС 68;
|Регистрация;|
| |свертываемости крови | |ФС 42; СП 68;
ГФ|государст- |
| |человеческого | |IX, X, XI, XII
|венный |
| |происхождения | |изд.; IP, USP,
|контроль |
| | | |EP, BP, IndP, |
|
| | | |ChP, JP |
|
|---|---|---|---|---|---|
---|
|33|Фракции крови |3002 10 950 9 |ВФС 68; ФС 68;
|Регистрация;|
| |человеческого | |ФС 42; СП 68;
ГФ|государст- |
| |происхождения, прочие| |IX, X, XI, XII
|венный |
| | | |изд.; IP, USP,
|контроль |
| | | |EP, BP, IndP, |
|

			ChP, JP	
34	Прочие сыворотки иммунные и фракции крови, прочие	3002 10 990 0	ВФС 68; ФС 68; ФС 42; СП 68; IX, X, XI, XII изд.; IP, USP, EP, BP, IndP, ChP, JP	Регистрация; ГФ государственный контроль
35	Вакцины для людей против краснухи	3002 20 000 1	ВФС 68; ФС 68; ФС 42; СП 68; IX, X, XI, XII изд.; IP, USP, EP, BP, IndP, ChP, JP	Регистрация; ГФ государственный контроль
36	Вакцины для людей против гепатита В	3002 20 000 2	ВФС 68; ФС 68; ФС 42; СП 68; IX, X, XI, XII изд.; IP, USP, EP, BP, IndP, ChP, JP	Регистрация; ГФ государственный контроль
37	Вакцины для людей, прочие	3002 20 000 9	ВФС 68; ФС 68; ФС 42; СП 68;	Регистрация;

ГФ	государст-			IX, X, XI, XII	венный
				изд.; IP, USP,	контроль
				EP, BP, IndP,	
				ChP, JP	
	38	Культуры	3002 90 500 0	ВФС 68; ФС 68;	Регистрация;
		микроорганизмов	3002 90 900 0	ФС 42; СП 68;	ГФ государст-
		прочие вакцины,		IX, X, XI, XII	венный
		токсины, культуры		изд.; IP, USP,	контроль
		микроорганизмов		EP, BP, IndP,	
		(кроме дрожжей) и		ChP, JP	
		аналогичные продукты			
		Лекарственные	3003		
		средства (кроме			
		товаров товарной			
		позиции 3002, 3005			
		или 3006), состоящие			
		из смеси двух или			
		более компонентов,			
		для использования в			
		терапевтических или			
		профилактических			
		целях, но не			

		расфасованные в виде дозированных лекарственных форм или в упаковки для розничной продажи:			
39	Лекарственные средства, содержащие в качестве основного действующего вещества только: ампициллина натриевую соль или ампициллина тригидрат, или бензилпенициллина соли и соединения, или феноксиметил-пенициллин, или оксациллин	3003 10 000 1	ВФС 68; ФС 68; ФС 42; СП 68; IX, X, XI, XII изд.; IP, USP, EP, BP, IndP, ChP, JP	Государственный контроль	ГФ
40	Лекарственные средства, содержащие прочие пенициллины или их производные, имеющие структуру	3003 10 000 9	ВФС 68; ФС 68; ФС 42; СП 68; IX, X, XI, XII изд.; IP, USP, EP, BP, IndP,	Государственный контроль	ГФ

		пенициллановой кислоты, или содержащие стрептомицины или их производные		ChP, JP	
41	Лекарственные средства, содержащие в качестве основного действующего вещества только: эритромицина основание или канамицина сульфат, или стрептомицина сульфат	3003 20 000 1	ВФС 68; ФС 68; ФС 42; СП 68; IX, X, XI, XII изд.; IP, USP, EP, BP, IndP, ChP, JP	Государственный контроль	ГФ
42	Лекарственные средства, содержащие прочие антибиотики	3003 20 000 9	ВФС 68; ФС 68; ФС 42; СП 68; IX, X, XI, XII изд.; IP, USP, EP, BP, IndP, ChP, JP	Государственный контроль	ГФ
43	Лекарственные	3003 31 000 0	ВФС 68; ФС 68;	Государст-	

		средства, содержащие инсулин		ФС 42; СП 68; IX, X, XI, XII изд.; IP, USP, EP, BP, IndP, ChP, JP	ГФ венный контроль
	44	Лекарственные средства, содержащие прочие гормоны и соединения товарной позиции 2937, но не содержащие антибиотиков	3003 39 000 0	ВФС 68; ФС 68; ФС 42; СП 68; IX, X, XI, XII изд.; IP, USP, EP, BP, IndP, ChP, JP	Государст- ГФ венный контроль
	45	Лекарственные средства, содержащие алкалоиды или их производные, но не содержащие гормонов или прочих соединений товарной позиции 2937 или антибиотиков	3003 40 000 0	ВФС 68; ФС 68; ФС 42; СП 68; IX, X, XI, XII изд.; IP, USP, EP, BP, IndP, ChP, JP	Государст- ГФ венный контроль
	46	Лекарственные средства, содержащие	3003 90 100 0	ВФС 68; ФС 68; ФС 42; СП 68;	Государст-

		йод или соединения йода	IX, X, XI, XII изд.; IP, USP, EP, BP, IndP, ChP, JP	ГФ венный контроль
47		Лекарственные средства, содержащие в качестве основного действующего вещества только: кальция глюконат или кислоту ацетилсалициловую, или парацетамол	3003 90 900 1	ВФС 68; ФС 68; ФС 42; СП 68; IX, X, XI, XII изд.; IP, USP, EP, BP, IndP, ChP, JP	Государст- ГФ венный контроль
48		Лекарственные средства прочие	3003 90 900 9	ВФС 68; ФС 68; ФС 42; СП 68; IX, X, XI, XII изд.; IP, USP, EP, BP, IndP, ChP, JP	Государст- ГФ венный контроль
		Лекарственные средства (кроме товаров товарной	3004		

	позиции 3002, 3005 или 3006), состоящие из смешанных или несмешанных средств, для использования в терапевтических или профилактических целях, расфасованные в виде дозированных лекарственных форм (включая лекарственные средства в форме трансдермальных систем) или в упаковки для розничной продажи:			
49	Лекарственные средства, содержащие в качестве основного действующего вещества только: ампициллина тригидрат или ампициллина натриевая	3004 10 100 1	ВФС 68; ФС 68; ФС 42; СП 68; IX, X, XI, XII изд.; IP, USP, EP, BP, IndP, ChP, JP	Регистрация; государственный контроль

		соль, или бензилпенициллина соли и соединения, или карбенициллин, или оксациллин, или сулациллин (сультамициллин), или феноксиметилпеницил-лин			
50	Лекарственные средства, содержащие в качестве активных веществ только пенициллины или их производные, имеющие структуру пенициллановой кислоты, расфасованные или представленные в виде дозированных лекарственных форм, но не упакованные	3004 10 100 2	ВФС 68; ФС 68; ФС 42; СП 68; IX, X, XI, XII изд.; IP, USP, EP, BP, IndP, ChP, JP	ГФ	Регистрация; государст-венный контроль

	для розничной продажи			
51	Лекарственные средства, содержащие в качестве активных веществ только пенициллины или их производные, имеющие структуру пенициллановой кислоты, прочие	3004 10 100 9	ВФС 68; ФС 68; ФС 42; СП 68; IX, X, XI, XII изд.; IP, USP, EP, BP, IndP, ChP, JP	Регистрация; ГФ государственный контроль
52	Лекарственные средства, содержащие в качестве основного действующего вещества только стрептомицина сульфат, расфасованные или представленные в виде дозированных лекарственных форм, но не упакованные для розничной продажи	3004 10 900 1	ВФС 68; ФС 68; ФС 42; СП 68; IX, X, XI, XII изд.; IP, USP, EP, BP, IndP, ChP, JP	Регистрация; ГФ государственный контроль

53	Лекарственные средства, содержащие прочие стрептомицины или их производные, расфасованные или представленные в виде дозированных лекарственных форм, но не упакованные для розничной продажи	3004 10 900 2	ВФС 68; ФС 68; ФС 42; СП 68; IX, X, XI, XII изд.; IP, USP, EP, BP, IndP, ChP, JP	Регистрация; ГФ государственный контроль
54	Лекарственные средства, содержащие стрептомицины или их производные, прочие	3004 10 900 9	ВФС 68, ФС 68; ФС 42; СП 68; IX, X, XI, XII изд.; IP, USP, EP, BP, IndP, ChP, JP	Регистрация; ГФ государственный контроль
55	Лекарственные средства, содержащие в качестве основного действующего вещества только: амикацин или гентамицин, или	3004 20 100 1	ВФС 68; ФС 68; ФС 42; СП 68; IX, X, XI, XII изд.; IP, USP, EP, BP, IndP, ChP, JP	Регистрация; ГФ государственный контроль

		гризеофульвин, или			
		доксицилин, или			
		доксорубицин, или			
		канамицин, или			
		кислота фузидиевая и			
		ее натриевая соль,			
		или левомицетин			
		(хлорамфеникол) и его			
		соли, или линкомицин,			
		или метациклин, или			
		нистатин, или			
		рифампицин, или			
		цефазолин, или			
		цефалексин, или			
		цефалотин, или			
		эритромицина			
		основание,			
		расфасованные в формы			
		или упаковки для			
		розничной продажи			
56	Лекарственные	3004 20 100 9	ВФС 68; ФС 68;	Регистрация;	
	средства, содержащие		ФС 42; СП 68;	ГФ	государст-
	прочие антибиотики,		IX, X, XI, XII		венный
	расфасованные в формы		изд.; IP, USP,		

				контроль
		или упаковки для		EP, BP, IndP,
		розничной продажи		ChP, JP
57	Лекарственные	3004 20 900 1	ВФС 68; ФС 68;	Регистрация;
	средства, содержащие		ФС 42; СП 68;	ГФ государст-
	в качестве основного		IX, X, XI, XII	венный
	действующего вещества		изд.; IP, USP,	контроль
	только эритромицина		EP, BP, IndP,	
	основание или		ChP, JP	
	канамицина сульфат			
58	Лекарственные	3004 20 900 9	ВФС 68; ФС 68;	Регистрация;
	средства, содержащие		ФС 42; СП 68;	ГФ государст-
	антибиотики, прочие		IX, X, XI, XII	венный
			изд.; IP, USP,	контроль
			EP, BP, IndP,	
			ChP, JP	
59	Лекарственные	3004 31 100 0	ВФС 68; ФС 68;	Регистрация;
	средства, содержащие		ФС 42; СП 68;	ГФ государст-
	инсулин,		IX, X, XI, XII	венный
	расфасованные в формы		изд.; IP, USP,	контроль
	или упаковки для		EP, BP, IndP,	
	розничной продажи		ChP, JP	

60	Лекарственные средства, содержащие инсулин, прочие	3004 31 900 0	ВФС 68; ФС 68; ФС 42; СП 68; IX, X, XI, XII изд.; IP, USP, EP, BP, IndP, ChP, JP	Регистрация; ГФ государственный контроль
61	Лекарственные средства, содержащие в качестве основного действующего вещества только флуоцинолон, расфасованные в формы или упаковки для розничной продажи	3004 32 100 1	ВФС 68; ФС 68; ФС 42; СП 68; IX, X, XI, XII изд.; IP, USP, EP, BP, IndP, ChP, JP	Регистрация; ГФ государственный контроль
62	Лекарственные средства, содержащие кортикостероидные гормоны, их производные и структурные аналоги, расфасованные в формы или упаковки для	3004 32 100 9	ВФС 68; ФС 68; ФС 42; СП 68; IX, X, XI, XII изд.; IP, USP, EP, BP, IndP, ChP, JP	Регистрация; ГФ государственный контроль

		розничной продажи			
63	Лекарственные средства, содержащие кортикостероидные гормоны, их производные и структурные аналоги, прочие	3004 32 900 0	ВФС 68; ФС 68; ФС 42; СП 68; IX, X, XI, XII изд.; IP, USP, EP, BP, IndP, ChP, JP	Регистрация; ГФ государственный контроль	
64	Лекарственные средства, содержащие прочие гормоны или соединения товарной позиции 2937, но не содержащие антибиотиков, расфасованные в формы или упаковки для розничной продажи	3004 39 100 0	ВФС 68; ФС 68; ФС 42; СП 68; IX, X, XI, XII изд.; IP, USP, EP, BP, IndP, ChP, JP	Регистрация; ГФ государственный контроль	
65	Лекарственные средства, содержащие прочие гормоны или	3004 39 900 0	ВФС 68; ФС 68; ФС 42; СП 68; IX, X, XI, XII	Регистрация; ГФ государственный	

	соединения товарной позиции 2937, но не содержащие антибиотиков, прочие		изд.; IP, USP, EP, BP, IndP, ChP, JP	контроль
66	Лекарственные средства, содержащие в качестве основного действующего вещества только: кофеин-бензоат натрия или ксантинола никотинат, или папаверин, или пилокарпин, или теобромин, или теофиллин, расфасованные в формы или упаковки для розничной продажи	3004 40 100 1	ВФС 68; ФС 68; ФС 42; СП 68; IX, X, XI, XII изд.; IP, USP, EP, BP, IndP, ChP, JP	Регистрация; государственный контроль
67	Лекарственные средства, содержащие прочие алкалоиды или их производные, но не	3004 40 100 9	ВФС 68; ФС 68; ФС 42; СП 68; IX, X, XI, XII изд.; IP, USP,	Регистрация; государственный контроль

	содержащие гормонов, прочих соединений товарной позиции 2937 или антибиотиков, расфасованные в формы или упаковки для розничной продажи		EP, BP, IndP, ChP, JP	контроль
68	Лекарственные средства, содержащие прочие алкалоиды или их производные, но не содержащие гормонов, прочих соединений товарной позиции 2937 или антибиотиков, прочие	3004 40 900 0	ВФС 68; ФС 68; ФС 42; СП 68; ГФ IX, X, XI, XII изд.; IP, USP, EP, BP, IndP, ChP, JP	Регистрация; государственный контроль
69	Лекарственные средства, содержащие в качестве основного действующего вещества только: кислоту аскорбиновую (витамин	3004 50 100 1	ВФС 68; ФС 68; ФС 42; СП 68; ГФ IX, X, XI, XII изд.; IP, USP, EP, BP, IndP, ChP, JP	Регистрация; государственный контроль

		С) или кислоту никотиновую, или кокарбоксилазу, или никотинамид, или пиридоксин, или тиамин и его соли (витамин В1), цианокобаламин (витамин В12), расфасованные в формы или упаковки для розничной продажи			
	70	Лекарственные средства, содержащие прочие витамины и соединения товарной позиции 2936, расфасованные в формы или упаковки для розничной продажи	3004 50 100 9	ВФС 68; ФС 68; ФС 42; СП 68; IX, X, XI, XII изд.; IP, USP, EP, BP, IndP, ChP, JP	Регистрация; ГФ государственный контроль
	71	Лекарственные средства, содержащие в качестве основного	3004 50 900 1	ВФС 68; ФС 68; ФС 42; СП 68; IX, X, XI, XII	Регистрация; ГФ государст-

			венный	
	действующего вещества		изд.; IP, USP,	контроль
	только		EP, BP, IndP,	
	альфа-токоферола		ChP, JP	
	ацетат (витамин Е)			
72	Лекарственные	3004 50 900 2	ВФС 68; ФС 68;	Регистрация;
	средства содержащие		ФС 42; СП 68;	ГФ государст-
	в качестве основного		IX, X, XI, XII	венный
	действующего вещества		изд.; IP, USP,	контроль
	только:		EP, BP, IndP,	
	кокарбоксилазу или		ChP, JP	
	кислоту аскорбиновую			
	(витамин С), или			
	цианокобаламин			
	(витамин В12)			
73	Лекарственные	3004 50 900 9	ВФС 68; ФС 68;	Регистрация;
	средства, содержащие		ФС 42; СП 68;	ГФ государст-
	прочие витамины и		IX, X, XI, XII	венный
	соединения товарной		изд.; IP, USP,	контроль
	позиции 2936, прочие		EP, BP, IndP,	
			ChP, JP	
74	Лекарственные	3004 90 110 0	ВФС 68; ФС 68;	Регистрация;

	средства, содержащие йод или соединения йода, расфасованные в формы или упаковки для розничной продажи		ФС 42; СП 68; ГФ IX, X, XI, XII изд.; IP, USP, EP, BP, IndP, ChP, JP	государственный контроль
75	Лекарственные средства, содержащие в качестве основного действующего вещества только: натриевая соль аденозинтрифосфорной кислоты (АТФ) или ацетилсалициловая кислота (кроме лекарственных средств в виде таблеток, покрытых энтеросолюбильной оболочкой, содержащих в качестве действующего вещества ацетилсалициловую кислоту), или	3004 90 190 1	ВФС 68; ФС 68; ФС 42; СП 68; ГФ IX, X, XI, XII изд.; IP, USP, EP, BP, IndP, ChP, JP	Регистрация; государственный контроль

		бензокаин, или		
		бискалцитрат		
		(коллоидный субцитрат		
		висмута), или		
		верапамил, или гамма-		
		аминомасляная		
		кислота, или дибазол,		
		или диклофенак		
		натрия, или димедрол,		
		или ибупрофен, или		
		корвалол, или		
		валидол, или		
		изосорбид динитрат,		
		или инозин		
		(рибоксин),		
		каптоприл, или		
		кетамин, или		
		кетотифен, или		
		клозапин, или		
		кломифен цитрат, или		
		лидокаин, или		
		липоевая кислота, или		
		лития карбонат, или		
		метазид, или		

	метамизол (анальгин), или метенамин или метилурацил, или метионин, или метронидазол, или натрия хлорид, или нафазолин, или нитроксолин, или нифедипин (кроме лекарственных средств в форме двуслойных таблеток, с лазерной перфорацией полупроницаемой мембраны, полимерным слоем и слоем действующего активного вещества - нифедипина в осмотическом состоянии), или ницетамид, или панкреатин, или парацетамол, или пентаэритритил		

	тетранитрат, или			
	пиперазин, или			
	пирацетам, или			
	пиреноксин, или			
	пирикарбат, или			
	пироксикам, или			
	полиамин, или			
	поливинилпирролидон,			
	или примидон, или			
	пробукол, или прокаин			
	(новокаин), или			
	пропранолол, или			
	ранитидин, или			
	сальбутамол, или			
	суксаметоний, или			
	сульфадиметоксин, или			
	сульфален, или			
	таурин, или			
	фенобарбитал, или			
	фталилсульфатиазол,			
	или фуросемид, или			
	хлорхинальдол, или			
	церебролизат, или			
	циннаризин, или			

		ципрофлоксацин (кроме лекарственных средств в форме инфузионного раствора для внутривенного введения, содержащих в качестве действующего вещества сацин), или цитрапар, или цитрамон-П, или этамзилат, расфасованные в формы или упаковки для розничной продажи			
76	Лекарственные средства, прочие, расфасованные в формы или упаковки для розничной продажи	3004 90 190 9	ВФС 68; ФС 68; ФС 42; СП 68; IX, X, XI, XII изд.; IP, USP, EP, BP, IndP, ChP, JP	Регистрация; государственный контроль	ГФ
77	Лекарственные средства, содержащие йод или соединения	3004 90 910 0	ВФС 68; ФС 68; ФС 42; СП 68; IX, X, XI, XII	Регистрация; государственный контроль	ГФ

				венный	
		йода		изд.; IP, USP,	контроль
				EP, BP, IndP,	
				ChP, JP	
78	Лекарственные средства, содержащие в качестве основного действующего вещества только: кислоту ацетилсалициловую или парацетамол, или рибоксин (инозин), или поливинилпирролидон	3004 90 990 1	ВФС 68; ФС 68; ФС 42; СП 68; IX, X, XI, XII изд.; IP, USP, EP, BP, IndP, ChP, JP	Регистрация; ГФ государственный контроль	
79	Лекарственные средства, прочие	3004 90 990 9	ВФС 68; ФС 68; ФС 42; СП 68; IX, X, XI, XII изд.; IP, USP, EP, BP, IndP, ChP, JP	Регистрация; ГФ государственный контроль	
80	Средства химические контрацептивные на	3006 60 110 0	ВФС 68; ФС 68; ФС 42; СП 68;	Регистрация; ГФ государст-	

		основе гормонов или прочих соединений товарной позиции 2937, расфасованные в формы или упаковки для розничной продажи		IX, X, XI, XII изд.; IP, USP, EP, BP, IndP, ChP, JP	венный контроль
81		Средства химические контрацептивные на основе гормонов или прочих соединений товарной позиции 2937, прочие	3006 60 190 0	ВФС 68; ФС 68; ФС 42; СП 68; IX, X, XI, XII изд.; IP, USP, EP, BP, IndP, ChP, JP	Регистрация; ГФ государственный контроль
82		Средства химические контрацептивные на основе спермицидов	3006 60 900 0	ВФС 68; ФС 68; ФС 42; СП 68; IX, X, XI, XII изд.; IP, USP, EP, BP, IndP, ChP, JP	Регистрация; ГФ государственный контроль
83		Скипидар	3805 10 300 0	ВФС 68; ФС 68; ФС 42; СП 68; IX, X, XI, XII изд.; IP, USP,	Государственный контроль

			EP, BP, IndP,
			ChP, JP

Приложение 2

ПРАВИЛА
надлежащей лабораторной практики (GLP)

1. Общие положения

1. Настоящие Правила надлежащей лабораторной практики (далее Правила) устанавливают требования к организации, планированию, созданию необходимых условий для проведения доклинических (неклинических) исследований по безопасности биологически активных веществ и лекарственных средств на лабораторных животных или "ин витро".

При выполнении указанных исследований обязательно изучение:

1) токсичности при однократном введении;

2) токсичности при многократном введении (подострой и хронической);

3) репродуктивной токсичности (фертильности, эмбрио- и фетотоксичности, тератогенности, пери- и постнатальной токсичности);

4) мутагенного потенциала;

5) канцерогенного потенциала;

6) токсикокинетики;

7) фармакодинамики с целью выявления нежелательного побочного действия;

8) местной переносимости, включая фототоксичность, раздражающее действие, местную гиперчувствительность;

9) возможности развития привыкания и/или синдрома отмены лекарств.

2. Действие настоящих Правил распространяется на соответствующие лаборатории производителя лекарственных средств и/или находящиеся на подрядных/субподрядных с ним условиях научные или другие лаборатории, имеющие разрешение уполномоченного государственного органа Кыргызской Республики в области здравоохранения в сфере обращения лекарственных средств на проведение доклинических (неклинических) исследований.

3. Настоящие Правила не имеют прямого отношения к научно-исследовательским поисковым работам, но строгое соблюдение Правил оптимизирует эти исследования.

4. Уполномоченный государственный орган Кыргызской Республики в

области здравоохранения в сфере обращения лекарственных средств осуществляет инспектирование лаборатории с целью оценки полученных данных и качества проведения доклинического (неклинического) исследования, материальной базы и документов с привлечением специалистов организации, проводящей экспертизу на предмет безопасности, эффективности и качества лекарственных средств.

2. Принципы надлежащей лабораторной практики

5. Соблюдение Правил надлежащей лабораторной практики снижает до минимума риск для пациентов, связанный с недостаточной безопасностью лекарственных средств.

6. Надлежащая лабораторная практика является системой качества для организации процесса и условий, при которых осуществляются планирование, проведение, контроль, регистрация, хранение и составление отчетов по доклиническим (неклиническим) исследованиям.

7. Обеспечение качества является главной задачей руководства исследовательской лаборатории, требует участия и ответственности персонала различных ее подразделений и поставщиков на всех уровнях. Для этого должна иметься всесторонне разработанная и правильно функционирующая система обеспечения качества. Ее полностью документируют, а эффективность - контролируют.

8. Качество и безопасность проведения доклинических (неклинических) исследований обеспечивают:

- ресурсы;
- соответствующее управление (протоколы, стандартные операционные процедуры, положение о руководителе исследования);
- адекватное планирование параметров исследования (подлинности, химической чистоты, стабильности, состава, профиля растворения исследуемого материала, потребности и качества биологических систем, потребности в расходных материалах);
- адекватная система оформления документации (рабочих журналов с первичными данными, заключительного отчета, архивов);
- адекватная система гарантий качества. Гарантии качества обеспечивают независимость и качество на всех этапах исследований.

3. Ресурсы

9. Ресурсы лаборатории:

- структура исследовательской лаборатории;
- персонал;
- условия для работы и оборудование.

§1. Структура исследовательской лаборатории

10. Структура исследовательской лаборатории должна быть эффективной, постоянно совершенствоваться и обеспечивать четкое взаимодействие между функциональными подразделениями и конкретную сферу деятельности для каждого сотрудника, пределы его полномочий,

обязанностей и ответственности.

11. Исследовательская лаборатория должна, как минимум, иметь:

- отдел фармацевтических исследований и приготовления проб;
- отдел для манипуляций и содержания лабораторных животных;
- отдел гарантии качества или сотрудника, контролирующего качество проведения доклинических (неклинических) исследований.

12. Функции отдела фармацевтических исследований и приготовления проб заключаются в регистрации, хранении, распределении, взвешивании образцов, передаче проб к местам работы с животными, уничтожении остатков. При необходимости, отдел выполняет работы по контролю качества исследуемых проб.

13. Отдел обеспечивают таким количеством сотрудников, чтобы они выполняли свою работу без риска отклонений от требований настоящих Правил. Для предотвращения перемешивания расходных материалов или бактериальной контаминации должно быть обеспечено соответствующее пространство, позволяющее упорядоченно и логично разместить сотрудников, оборудование и материалы. Доступ посторонних лиц к рабочим местам должен быть ограничен.

14. Отдел фармацевтических исследований и приготовления проб, как минимум, должен иметь следующие помещения:

- для хранения исследуемых материалов в различных условиях;
- для хранения контрольных образцов;
- весовую;
- для приготовления проб;
- для хранения приготовленных проб;
- для контроля качества приготовленных проб;
- моечную;
- для сотрудников (оформление документации);
- комнаты для переодевания.

15. Структура отдела для манипуляций и содержания лабораторных животных должна обеспечивать:

- максимальное ограничение количества входящих в отдел и доступа к лабораторным животным;
- такую организацию потока работ, чтобы движение "чистых" и "грязных" материалов осуществлялось по разным коридорам или в разное время дня;
- оснащение каждого помещения, обеспечивающее выделение различных зон внутри отдела;
- проведение тщательной чистки и дезинфекции между исследованиями.

16. Требования настоящих Правил направлены на максимальное сокращение потенциальной опасности внешних воздействий на процедуры, проводимые в отделе для манипуляций и содержания лабораторных животных.

17. Условия для животных должны обеспечивать их надлежащее содержание. Требования к условиям содержания зависят от вида животных и продолжительности исследования. С целью снижения риска бактериальной контаминации применяют барьерную систему: доставку всех материалов, перемещение сотрудников и обслуживание животных

осуществляют через барьеры по "чистому" и "грязному" коридорам.

18. Одним из основных требований является обеспечение достаточных площадей для животных и сотрудников.

19. Типичный отдел для манипуляций и содержания лабораторных животных может иметь следующие подразделения:

а) исследовательские отделения: для изучения доклинической (неклинической) фармакодинамики, фармакокинетики, безопасности исследуемого материала, включающие комнаты для регистрации и хранения прибывающих из отдела фармацевтических исследований проб;

б) помещения для содержания, акклиматизации и карантинных работ по отдельным видам животных;

в) комнаты для переодевания персонала;

г) помещения для раздельного хранения: подстилок и кормов, клеток, чистящих средств;

д) комнаты для забивки и вскрытия лабораторных животных;

ж) отделение или комнату клинической лабораторной диагностики для забора и осуществления анализов крови, испражнений и т.д. с целью оценки состояния здоровья лабораторных животных;

з) санитарный узел;

и) помещение для передачи мусора и отходов.

20. Обязательным условием нормального функционирования данного отдела для манипуляций и содержания лабораторных животных, является создание надлежащих условий окружающей среды. Обеспечивают постоянство температурного режима, влажности, воздухообмена на уровнях, соответствующих отдельным видам животных, путем поддержания в рабочем состоянии соответствующего оборудования и контрольной аппаратуры.

21. Поверхности стен, дверей и других частей помещений должны легко чиститься.

22. Утилизация отходов, подстилочного материала, трупов животных, остатков кормов осуществляется в соответствии с требованиями санитарных правил и норм.

23. Отдел гарантий качества является частью общего процесса обеспечения качества доклинических (неклинических) исследований.

24. Гарантии качества обеспечивают надежность исследования и обоснованность экспериментальных результатов.

25. Структура отдела должна обеспечивать надлежащий аудит и контроль над всеми этапами доклинических (неклинических) исследований. Отдел обеспечивает условия для функционирования систем качества и выступает как консультант при их внедрении.

§2. Персонал

26. Обязательным условием успешного функционирования настоящих Правил является наличие достаточного количества персонала. Количество персонала отражают в протоколе исследований.

27. Сотрудники должны выполнять определенные обязанности, описанные в должностных инструкциях, и иметь соответствующие полномочия для их выполнения. Их служебные обязанности могут быть

переданы другим сотрудникам, обладающим достаточным уровнем квалификации. Круг обязанностей персонала должен охватывать все стороны надлежащей лабораторной практики, но при этом не должен быть слишком обширным, чтобы исключить риск снижения качества.

28. Компетенцию персонала подтверждают документально: дипломами, сертификатами, свидетельствами об обучении.

29. Руководитель лаборатории или лицо, исполняющее его обязанности:

- предоставляет ресурсы для проведения исследований;
- назначает и заменяет руководителя исследований;
- гарантирует наличие отдела гарантии качества;
- гарантирует принятие мер в случае, если отдел гарантии качества сообщает руководителю исследований об отклонениях от требований настоящих Правил;
- гарантирует внедрение, выполнение и надлежащее хранение стандартных операционных процедур;
- утверждает все стандартные операционные процедуры и их новые редакции;
- обеспечивает обучение всего персонала, наличие протоколов обучения, резюме исследователя и должностных инструкций для всего персонала;
- гарантирует составление и соблюдение главного плана исследования;
- гарантирует четкое взаимодействие между функциональными подразделениями и подрядными исследовательскими лабораториями.

30. Руководитель исследования является главным ответственным лицом за все исследование. Им может быть руководитель лаборатории или лицо, назначаемое им и соответствующее по своей компетенции требованиям настоящего Регламента.

Руководитель исследования:

- осуществляет контроль за проведением исследования;
- непосредственно отвечает за его полное соответствие требованиям настоящих Правил;
- утверждает заключительный отчет;
- подписывает протоколы исследования и их изменения;
- контролирует правильность записи и гарантирует проверку всех данных;
- гарантирует запись непредвиденных результатов;
- гарантирует правильность хранения всех данных.

Он должен иметь полную осведомленность обо всех случаях, влияющих на качество или целостность исследования, своевременно оценивать их влияние на результаты и предпринимать корректирующие действия, если в этом есть необходимость.

31. В лаборатории должны быть в наличии детальные программы по культуре труда. Они содержат положения, касающиеся здоровья персонала и соблюдения правил техники безопасности. Каждый сотрудник, обязанности которого предполагают пребывание в помещениях, где проводится исследование, должен быть хорошо знаком с ними, принимать и точно соблюдать их. Запрещаются все действия,

нарушающие гигиенические требования внутри лаборатории.

§3. Условия для работы и оборудование

32. Настоящие Правила требуют обеспеченности соответствующими условиями и оборудованием для проведения исследований. Условия должны предотвращать переполненность помещений персоналом и оборудованием, совмещение разных видов работ в одном помещении, перекрест между проектами и обеспечивать соблюдение соответствующих требований к охране труда.

33. Надлежащая лабораторная практика требует стабильного и адекватного обеспечения водой, электроэнергией и воздухообмена.

34. Все оборудование должно быть в рабочем состоянии. Должны иметься в наличии строгие программы валидации, квалификации, калибровки, поверки, метрологической аттестации и поддержания его в рабочем состоянии.

Контроль за состоянием оборудования осуществляет отдел гарантий качества. Он ведет контрольный лист состояния оборудования, который является официальным документом и, если возникает необходимость, в него вносит изменения. Контрольный лист помогает проверять методы и регулярность контроля оборудования и обеспечивает проведение техническим обслуживающим персоналом самоконтроля.

35. Проектирование и строительство лабораторий должно обеспечивать сведение к минимуму факторов, препятствующих валидации условий проведения экспериментов.

Этого достигают путем:

- физического разделения: стенами, дверьми, фильтрами и другими методами;
- разделения работ по времени выполнения, с учетом необходимости чистки помещений между работами;
- специализации персонала.

36. При строительстве используют материалы, предписанные международными, а также государственными и межгосударственными, если их требования соответствуют или являются более высокими по сравнению с международными стандартами, обеспечивающие легкую чистку, не допускающие задержку на рабочих поверхностях исследуемых материалов. Зоны приготовления проб должны иметь боксовую конструкцию, обеспечивающую автономную систему вентиляции.

37. В исследованиях должно использоваться соответствующее оборудование адекватной производительности. Все оборудование, относящееся к средствам измерения, подлежит поверке, метрологической аттестации, калибровке в соответствии с требованиями законодательства и поддерживается в хорошем рабочем состоянии.

Ведут записи о ремонте и текущих осмотрах и другой работе.

Целью этих требований является обеспечение надежности и достоверности полученных данных и предотвращение их потери в результате неточности, неадекватности или не рабочего состояния оборудования.

38. Эксплуатацию оборудования осуществляют таким образом, чтобы гарантировалось постоянство работы в соответствии с техническими требованиями к данному оборудованию, снижение непредвиденных отклонений и последующая потеря результатов.

Его эксплуатацию осуществляют двумя путями:

- с плановым контролем рабочего состояния и поверкой для оборудования, относящегося к средствам измерения, независимо от того, применяется ли оборудование;
- с проведением регулярных профилактических работ без поверки, если цели эксплуатации не требуют этого.

39. Необходимым условием является раннее предупреждение о неисправности оборудования. Это обеспечивают утверждением графика проведения профилактики и применением аварийного сигнала при отсутствии штатных сотрудников. На случай непредвиденных обстоятельств должно быть запасное оборудование или немедленный доступ к инженерам.

40. Жизнеобеспечивающее и поддерживающее условия окружающей среды оборудование, особенно для лабораторных животных, обязательно дублируют. Стабильное поддержание условий окружающей среды обеспечивают и тогда, когда функционирует не вся лаборатория.

41. Для надлежащей эксплуатации оборудования должны быть разработаны стандартные операционные процедуры (СОП), описывающие методы, материалы, графики осмотра, чистки, технического обслуживания, калибровки и испытаний используемого оборудования, а также график поверки, метрологической аттестации. График профилактических работ наклеивают на оборудование в виде этикетки или обеспечивают прозрачность и доступность этого плана.

42. Необходимы письменные протоколы всех работ по техническому обслуживанию, чистке, испытаниям, калибровке, которые включают в себя дату выполнения работ и их описание (плановые, согласно СОП, внеплановые, по ремонту и замене, обслуживание производителем), а также документы, содержащие сведения о поверке и метрологической аттестации.

43. Записи о калибровке, поверке, метрологической аттестации и проведении планового осмотра должны демонстрировать адекватность использования оборудования и соответствие его эксплуатации технической документации на оборудование. Они отражают действия, выполненные при проведении профилактических работ, знание всеми сотрудниками соответствующих действий при неисправности оборудования.

4. Управление проведением доклинических (неклинических) исследований

§1. Общие положения

44. Документы, посвященные управлению проведением доклинических (неклинических) исследований, должны отражать менеджмент и требования к организации работ. Их периодически актуализируют.

§2. Качество доклинических (неклинических) исследований

45. Доклинические (неклинические) исследования должны быть высококачественными. Этот принцип обеспечивают:

- высокая точность определения целей эксперимента и его параметров;
- знание исследовательских процедур;
- контроль и документирование экспериментальных переменных и условий окружающей среды;
- тщательная, квалифицированная оценка и запись данных.

46. Надлежащее управление доклиническими (неклиническими) исследованиями обеспечивается:

- созданием адекватных физических условий и наличием квалифицированного персонала;
- планированием исследований и распределения ресурсов;
- четким обозначением обязанностей сотрудников и их обучением;
- надлежащим хранением записей и организацией архивов;
- осуществлением процесса проверки результатов.

§3. Главный план доклинических (неклинических) исследований

47. Главный планом доклинических (неклинических) исследований называют систему распределения и планирования ресурсов. Она включает в себя:

- все протоколы исследований (на подрядной основе или собственные);
- график проведения работ по датам и нагрузку на персонал;
- сроки завершения работ, включая проверку протоколов и отчетов;
- описание условий эксплуатации оборудования и корректирующие мероприятия;
- распределение и четкое обозначение ответственности персонала;
- утверждение руководителем исследования всех документов, входящих в главный план.

Копии главного плана закладывают в архив как исходную документацию. Процедуру его составления описывают в соответствующем СОП. В соответствии с ним отдел гарантии качества составляет план аудита. Главный план конфиденциален.

§4. Управление персоналом

48. Настоящие Правила требуют соответствующей компетенции персонала (образование, опыт, тренинги), необходимой для осуществления своих функций. Компетенцию персонала отражают в должностных инструкциях, записях о тренингах, резюме исследователя. Эти документы вводят в СОП, регулярно пересматривают, контролируют при аудите, проводимом отделом гарантии качества.

49. На всех сотрудников должны быть составлены должностные

инструкции.

В должностных инструкциях отражают следующее:

- минимальный обязательный стаж;
- занимаемую должность;
- область обязательной ответственности (количество обязанностей).

Должностные инструкции заверяют подписями сотрудников и пересматривают не реже одного раза в год.

50. На каждого исследователя доклинических (неклинических) исследований должно быть составлено резюме исследователя.

Процедура составления этого документа гарантирует:

- деятельность всего персонала в стандартном согласованном формате;
- обеспечение современного уровня исследований;
- оформление материалов на требуемых языках (кыргызском, русском и, если необходимо, на английском языке);
- тщательное хранение всех данных с целью быстрого восстановления в будущем.

В резюме исследователя включают:

- имя, возраст, пол;
- образование, включая дипломы и награды от различных институтов;
- профессиональный опыт как внутри учреждения, так и до прихода в него;
- публикации;
- членство в ассоциациях;
- знание языков.

51. Эффективное функционирование настоящих Правил возможно только при наличии регулярного внутреннего и внешнего обучения.

Исследовательская лаборатория обязана вести записи текущего положения дел в части обучения и опыта работы. Систему обучения описывают в СОП.

Этот документ содержит процедуры:

- назначения лиц, ответственных за обучение, с конкретным указанием их обязанностей;
- утверждения учебных курсов, программ обучения и преподавателей;
- обучения перед выполнением нового исследования;
- пересмотра и обновления учебных курсов;
- оформления обучения;
- допуска персонала к работе после обучения.

Учебные программы утверждает руководитель лаборатории или руководитель отдела гарантии качества.

Записи о требованиях к обучению и его прохождении вносят в должностные инструкции и резюме исследователя.

§5. Управление исследованиями

52. Исследовательская лаборатория должна иметь различные типы

документов, которые регламентируют проведение доклинических (неклинических) исследований:

- нормативные правовые акты Кыргызской Республики;
- утвержденные методические рекомендации, инструкции, указания;
- протокол исследования;
- стандартные операционные процедуры и другие документы.

Управление проведением исследований заключается в обязательном соблюдении требований этих документов.

53. Протокол исследования является программой исследования, его составляет и утверждает руководитель исследования. Протокол согласовывают со спонсором и отделом гарантии качества. В процедуре составления протокола участвуют все задействованные сотрудники. Изменения в него вносят в соответствии со специальной процедурой.

54. Протокол исследования - основной документ, связывающий руководителя исследования со спонсором, сотрудниками, проводящими исследования, отделом гарантии качества или с подрядными исследовательскими лабораториями.

Протокол может функционировать как основа для других подрядов. Он содержит научные требования к исследованию, используемые материалы и методы.

55. Протокол является основным источником инструктирования сотрудников во время проведения исследования. Содержание, стиль, план должны соответствовать указанной цели.

56. Титульный лист протокола должен быть кратким, информативным и содержать:

- номер исследования. Он обеспечивает основную идентификацию всех лабораторных записей и подтверждает идентичность всех полученных данных. Установленных предписаний для системы нумерации нет;
- наименование материала исследования (в том числе химическое наименование, кодовый номер, наименование активных ингредиентов, используемых в качестве транспортных систем лекарства);
- тип исследования;
- наименование тест-системы;
- обозначение места проведения исследований;
- фамилии, имена, отчества консультантов и их адреса;
- наименование спонсора;
- имя представителя спонсора, ответственного за связь с исследовательской организацией (монитор);
- имя руководителя исследования и других ответственных сотрудников.

57. Следующим разделом протокола является цель исследования. Она должна быть прозрачной, понятной и отражать высокий уровень исследования. Ее обозначают таким образом, чтобы результаты исследования не были применимы в других целях.

58. В протоколе обозначают даты начала и конца исследования (то есть даты подписания протокола и даты подписания завершающего отчета руководителем исследования) и даты проведения экспериментов (начала и завершения). Даты заверяют нотариально в случае выхода на

международный рынок. Изменение дат должно быть направлено на улучшение протокола или на повышение его независимости. Эту процедуру описывают в СОП по управлению протоколом.

59. Требования к тест-системам устанавливают в тех случаях, когда исследования проводят на лабораторных животных. Протокол должен содержать причины выбора той или иной тест-системы.

60. При использовании лабораторных животных описывают их вид, линию, пол, возраст, массу, источник получения, способ их маркировки, сведения об уходе за ними, об окружающей среде, кормовой рацион и источник получения.

61. Спецификация на исследуемый материал должна содержать его физико-химические характеристики, в том числе стабильность и методы ее контроля.

62. Раздел протокола, относящийся к планированию эксперимента, включает:

а) подробности дозирования материала исследования:

- уровень доз;
- метод приготовления проб;
- путь введения;
- частоту введения;
- используемые приспособления;
- условия хранения и контроль качества проб;

б) распределение по группам путем рандомизации животных;

в) измеряемые параметры и показатели. В этом разделе планируют возможные отклонения от СОП и дают в завершенном виде параметры нестандартных процедур и их сравнительные характеристики;

г) методы статистической обработки;

д) методы проведения исследований, включая методы измерений;

е) данные, сохраняемые после исследования;

ж) программа аудита, проводимого отделом гарантий качества;

з) сроки предоставления промежуточных и заключительного отчетов.

63. Перед началом исследования протокол изучают все сотрудники. Вовлеченные штатные сотрудники должны иметь копии протокола. С этой целью готовят лист распределения, в котором напротив каждой фамилии должны быть подписи.

64. При необходимости, протокол пересматривают в форме внесения поправок. Поправка к протоколу является официальным документом, приложением к протоколу. Не допускают ретроспективное введение поправок с целью легализации несовершенного действия или ошибок, наблюдаемых во время исследовательских работ. Такие незапланированные поправки должны быть отражены в отчете как отклонения и интерпретированы как необработанные данные.

65. Важными элементами поправки к протоколу являются:

- прозрачность и идентифицируемость вносимых изменений;
- нумерация поправки;
- заключение отдела гарантии качества о соответствии поправок требованиям настоящего Регламента.

66. Поправку утверждает руководитель исследования, затем ее в

письменном виде немедленно доводят до сведения сотрудников, участвующих в проекте. Если поправки требуют немедленного вмешательства, их анализ проводят ретроспективно.

67. Протокол и все поправки составляют в двух экземплярах. Один экземпляр оригинала подписанного протокола и всех поправок закладывают в архив как часть комплекта исследовательских документов. В работе используют авторизированные копии оригинала протоколов и поправок. Второй экземпляр подписанного протокола и всех поправок передают спонсору.

68. Для обеспечения результатов надлежащего качества необходимо внедрение системы стандартных операционных процедур (СОП).

69. Преимущество правильно оформленных СОП заключается в:

- наличии стандартизованных, совместимых процедур (изменения должны быть минимальными при замене сотрудников или методов исследований);
- постоянной оптимизации процесса;
- технических и административных улучшениях;
- управлении качеством как частью процесса утверждения СОП;
- облегчении техники оформления протоколов и отчетов;
- бесперебойности работы при текучести персонала;
- использовании для обучения на рабочем месте;
- возможности восстановления исследования через определенный промежуток времени;
- возможности общения при аудите, инспектировании, обмене технологиями.

70. Для обеспечения качества СОП необходимо:

- постоянное их поддержание на всех уровнях управления;
- специальное образование, основанное на изучении СОП;
- обучение, направленное на обязательное соблюдение СОП;
- качественная система управления СОП.

71. Система СОП должна:

- быть полностью интегрирована в систему основной документации лаборатории;
- всесторонне охватывать процедуру доклинических (неклинических) исследований (включая подбор одежды, обеспечение безопасности, гигиенических условий, систему управления персоналом, оборудованием, стандартные методы исследований и т.д.);
- быть удобной для усвоения: построение СОП должно следовать единому стандарту. Процедуры описывают на языке, понятном для персонала, и выражают в соответствующей терминологии. Все сотрудники должны писать СОП и нести ответственность за выполняемую работу;
- быть удобной для применения. Наиболее удобна двухуровневая система. Первый уровень отражает общую политику и процедуры (составление протоколов, отчетов, утверждение, распространение и актуализация СОП, общие требования по использованию оборудования и оснащения, архивы и т.д.). Второй уровень представляет собой технические методы (СОП на аналитические методы, процедуры по использованию и обслуживанию оборудования). Оригиналы СОП хранят в

архивах, но они должны быть доступны для работы. Допуск к оригиналам осуществляют по специальным указаниям, за подписью руководителя лаборатории. Все поврежденные СОП проходят ревизию: примечания, изменения и ручные комментарии не допустимы. Копии СОП распределяют по подразделениям. Не допускают их хранение в одной папке: копии СОП должны находиться непосредственно на рабочих местах в упаковках, предотвращающих их повреждение (например, в пыленепроницаемых пакетах);

- быть удобной для понимания. Персонал должен полностью понимать СОП и строго следовать ему. Если выявлены или предполагаются отклонения, то немедленно информируют руководителя исследований;

- предусматривать назначение ответственных лиц за каждый СОП и процедуры их пересмотра;

- наладить контроль изменений. Система СОП работает должным образом, если она постоянно пересматривается, пополняется, изменяется и модифицируется, отражая новые нормы и изменения. Изменения и поправки немедленно применяют в лаборатории. Модернизация должна быть легкой и быстрой и не должна утверждаться множеством подписей;

- обеспечивать централизованную организацию выдачи отчетов: СОП описывают форму, присвоение номеров, порядок выдачи отчетов, пересмотр и усовершенствование, отзыв, отсрочку, действия при отсутствии комплектности, незавершенной рассылке;

- обеспечивать соответствие персонала квалификационным требованиям;

- определять процедуру хранения документации. Все отмененные СОП и такие, которые не используются длительное время или заменены более современными версиями, хранят в таком порядке, который позволяет при необходимости быстро их восстановить.

72. При проведении доклинических (неклинических) исследований составляются промежуточный и заключительный отчеты.

73. Отчет является документом, который содержит обобщенные результаты доклинического (неклинического) исследования. Отчет должен быть понятным, прозрачным, отражать уровень исследования. Заключение и выводы не должны давать оснований для двоякой трактовки результатов. Сроки предоставления промежуточных и заключительного отчетов устанавливают в протоколе исследования. Если исследование носит комплексный характер, то отчеты составляют по каждому виду исследования. План предоставления таких отчетов является частью протокола исследования. Отчеты подписывает руководитель исследования и ответственные сотрудники, а утверждает руководитель исследовательской лаборатории.

74. Промежуточный отчет должен содержать:

- на титульном листе: утверждение отчета руководителем лаборатории, номер исследования, наименование исследования, указание: "промежуточный", место проведения исследований, наименование спонсора;

- список всех сотрудников, участвующих в исследовании и научных

консультантов, с указанием наименований разделов исследования, делегированных им руководителем исследования;

- даты начала и окончания экспериментов;
- данные об аудитах, проведенных в процессе исследования;
- описание использованных материалов и методов со ссылками на нормативные правовые документы и литературные источники;
- описание и обобщение полученных результатов;
- выводы.

75. Заключительный отчет должен содержать:

- на титульном листе: утверждение отчета руководителем лаборатории, номер и наименование исследования (включая идентификацию исследуемого материала по химическому наименованию, кодовому номеру, наименованию активных ингредиентов, используемых в качестве транспортных систем лекарства), указание: "заключительный", место проведения исследований, наименование спонсора;
- список всех сотрудников, участвующих в исследовании и научных консультантов, с указанием наименований разделов исследования, делегированных им руководителем исследования;
- даты начала и окончания экспериментов;
- данные об аудитах, проведенных в процессе исследования;
- описание использованных материалов и методов со ссылками на нормативные правовые документы и литературные источники;
- описание и обобщение полученных результатов в соответствии с протоколом исследований;
- заключение, включая данные о соответствии проведенного исследования настоящему стандарту;
- выводы.

76. Перед утверждением отчеты обсуждаются с научными консультантами, со всеми сотрудниками, участвовавшими в исследовании, с монитором и представителем отдела гарантии качества, подписываются ими и утверждаются руководителем лаборатории. Отчеты составляют в трех экземплярах: один экземпляр утвержденного отчета остается в исследовательской лаборатории, два передаются спонсорам.

77. При необходимости, в отчеты могут быть внесены исправления и дополнения в форме утвержденных поправок с ясным и четким указанием причины их внесения. Все поправки и дополнения обсуждают с сотрудниками, ответственными за указанную поправку, научными консультантами, монитором, представителем отдела гарантии качества, подписывает руководитель исследования, вышеуказанные лица и утверждает руководитель лаборатории. Поправки также составляют в трех экземплярах. В исследовательской лаборатории все поправки хранят вместе с отчетами.

§6. Исследуемый материал

78. Тест-системы должны быть обеспечены достаточным количеством исследуемого материала и/или препарата сравнения. В лаборатории

обеспечивают должный контроль и детальное описание в документах каждой стадии их применения. Исследуемым материалом и/или препаратом сравнения лабораторию обеспечивает спонсор.

79. Процедуру получения исследуемого материала описывают в СОП.

80. В больших лабораториях назначают специального сотрудника, который получает, оформляет, идентифицирует, выдает, возвращает исследуемые материалы. В маленьких лабораториях им может быть уполномоченный специалист или руководитель исследования.

81. Ответственного сотрудника своевременно извещают о прибытии исследуемого материала. Даты поставки согласовывают заранее и указывают в протоколе исследования. Спонсор обеспечивает поставку, предоставляет необходимые химические характеристики и данные по стабильности исследуемого материала, а также закладывает на хранение у себя его образец с указанием серии.

82. Крайне важна качественная упаковка исследуемого материала, поэтому контейнер для его транспортировки должен быть надежным и идеально подходить для последующего использования. Если перевозку осуществляют в общественном транспорте, а упаковка представляет собой хрупкий материал или требуются специальные условия, то ее осуществляют в специальных холодильниках. Предусматривают также непредвиденные обстоятельства: задержку в аэропорту, погодные условия, забастовки.

83. Исследуемый материал упаковывают в два контейнера: наружный и внутренний и маркируют соответствующим образом.

На этикетке наружного контейнера указывают:

- наименование исследуемого материала;
- наименование производителя или спонсора;
- дату упаковки;
- номер контейнера или исследуемого материала, тип, количество содержимого;
- его идентификационные признаки (цвет, консистенцию, для каких целей предназначен и т.д.);
- серию;
- сотрудника, ответственного за упаковку;
- наименование перевозчика.

Этикетка внутренней упаковки содержит:

- наименование содержимого;
- серию;
- дату упаковки;
- условия хранения;
- номер контейнера;
- массу тары;
- массу без тары.

84. К моменту прибытия исследуемого материала должны быть готовы: процедура приемки, включая инструкцию по обращению с ним при отсутствии ответственного лица или поступлении контейнера в поврежденном состоянии, условия хранения исследуемого материала и условия его обработки. Крайне важно, чтобы заранее был проведен аудит пути его следования, чтобы убедиться в отсутствии условий,

которые могут повлиять на химическую активность содержимого контейнера.

85. На каждый образец составляют акт приема-передачи, содержащий:

- наименование содержимого;
- серию;
- описание исследуемого материала. Этот раздел должен иметь сравнительное описание образца в том виде, в котором он был отправлен спонсором и в том, в котором он прибыл в лабораторию;
- номер контейнера;
- тип контейнера;
- чистую массу содержимого и массу тары;
- дату прибытия контейнера в лабораторию;
- состояние контейнера при прибытии;
- соблюдение условий транспортирования.

86. Исследуемый материал хранят в закрытых контейнерах, на складах, планировка и оснащение которых предусматривают ограничение доступа и обеспечивают соответствующую окружающую среду.

87. Хранение организуют таким образом, чтобы свести к минимуму контакт между отдельными компонентами и контейнерами. Для предотвращения перемешивания при разрушении упаковки или пролитии жидкого содержимого контейнер с исследуемым материалом помещают в другой контейнер.

88. При подготовке исследуемого материала к эксперименту часть образца переносят в отдельный контейнер. Это контрольный образец, который затем хранят в тех же условиях, что и основную массу исследуемого материала. На его этикетке должна быть следующая информация:

- наименование или кодовый номер исследуемого материала;
- номер серии;
- условия хранения;
- масса нетто;
- дата взятия образца;
- другие идентификационные признаки.

89. Данную информацию одновременно оформляют в виде отдельного документа и хранят вместе с контрольными образцами и первичными рабочими материалами исследований. Контрольные образцы используют только в тех случаях, когда имеется необходимость проведения подтверждающих анализов.

90. Каждое использование исследуемого материала оформляют в виде текущих записей. Исследования проводят строго по утвержденному протоколу или его изменениям.

Типичная текущая запись включает:

- дату использования;
- номер исследования. Если образец используют в нескольких исследованиях, разрешают его развешивание в несколько контейнеров;
- массу контейнера и образца перед исследованием;
- массу образца, извлекаемого из контейнера для каждого исследования;

- массу каждого контейнера и образца после использования;

- сведения о расхождениях при взвешивании. При наличии расхождений должны быть разъяснения (например, если исследуемый материал случайно пролит или произошла потеря в массе в результате высушивания);

- сведения об остатке. Постоянно контролируют общее количество материала в контейнере и его остаток после эксперимента.

91. Остатки исследуемого материала после окончания исследования утилизируют экологически чистым способом. Эту процедуру оформляют в виде отчета.

92. Дозирование - важнейшая часть доклинических (неклинических) исследований, так как ошибки при проведении этой процедуры приводят к потере всех результатов.

93. В процессе дозирования выделяют следующие процедуры:

а) первичная подготовка и планирование. Перед подписанием протокола с руководителем исследования обсуждают и согласовывают следующее:

- химическую чистоту исследуемого материала. В большинстве случаев он должен содержать около 100% активного вещества. Если этот показатель значительно ниже, его исправляют путем вычитания массы примесей (исследование должно быть валидировано);

- уровни доз, количество животных и вводимый объем проб. Последний зависит от массы животных и руководитель исследования отражает это в протоколе. Режим дозирования контролируется руководителем исследования каждые две недели;

- СОП на каждую операцию с оборудованием, каждую процедуру приготовления, планирования и анализ документации с полученными данными;

- процедуру проверки методов приготовления проб;

- разрабатывают метод приготовления проб, если первые эксперименты не дали желаемого результата. Крайне важно помнить, что пробы должны иметь правильную концентрацию исследуемого материала и быть гомогенными;

- перед первым применением в обязательном порядке проверяют стабильность исследуемого материала;

б) приготовление проб осуществляют независимой группой, сразу для необходимого количества тест-систем. Такой способ подчеркивает прозрачность выполняемой процедуры. Она включает в себя:

- выделение рабочего места адекватных размеров;

- очищение рабочей поверхности;

- адекватное очищение контейнеров, шпателей и другого мелкого ручного оборудования;

- приготовление и наклеивание этикеток;

- удаление посторонних материалов с целью уменьшения до минимума возможности ошибки или нечаянного перемешивания;

- в соответствии с инструкциями протокола и СОП исследуемый материал проверяют на идентичность, взвешивают необходимое количество образца;

- если исследуемый материал используется одновременно с

контрольным образцом, то первой готовят пробу контрольного образца. Затем готовят пробу исследуемого материала;

- исследуемый материал вначале смешивают с небольшим количеством растворителя, постепенно доводя его объем до нужного при постоянном перемешивании. Допустимо приготовление высоких концентраций раствора исследуемого материала для получения в дальнейшем менее концентрированных растворов. Приготовленный раствор вносят в соответствующую посуду для транспортировки в манипуляционную комнату для животных. Контейнер для переноски должен очень точно соответствовать требованиям по сохранению качества испытуемого образца;

- материал контейнера не должен вступать во взаимодействие с образцом или растворителем;

- в случае необходимости приготовления пробы непосредственно перед употреблением, контейнер полностью должен соответствовать размерам приборов, используемых в этой процедуре (мешалок, инкубаторов и т.д.);

в) контейнер с готовым образцом и промежуточные контейнеры снабжают этикетками со следующей информацией:

- номер исследования;
- номер группы и пол животных;
- масса контейнера и содержимого;
- идентификационные данные содержимого (наименование исследуемого материала, регистрационный номер, данный образцу при поступлении в лабораторию, дату приготовления, срок годности, описание содержимого, объем);
- условия хранения.

94. Рекомендуют цветную кодировку этикеток каждой дозы. Обычно используют те же цвета, которыми этикетки исследуемого материала были промаркированы при поступлении в лабораторию.

95. Крайне важное значение имеет анализ идентификационных данных исследуемого материала. Он гарантирует соответствие концентрации, стабильности и гомогенности исследуемого материала протоколу исследования.

96. Если имеется подозрение на несоответствие полученной пробы требованиям протокола, перед началом исследования проводят лабораторные анализы. Прежде всего, обращают внимание на стабильность и гомогенность проб. Образцы исследуют в тех же условиях, в которых идет разделение на дозы. При этом дозу выдерживают такое же время, как и промежуток между ее приготовлением и введением в тест-систему в реальной ситуации.

97. Если проба соответствует требованиям протокола, ее разливают в дозирующие сосуды.

98. Если готовят концентрированный раствор для длительного исследования, периодически проводят его контроль на соответствие требованиям спецификации. По результатам этого исследования оценивают качество процесса приготовления проб и их пригодность для использования в эксперименте. Только химик, ответственный за контроль образцов (но не персонал, который готовит пробу или делит

ее на дозы) определяет день контроля (т.е. контроль параметров годности проводят без предварительного предупреждения).

99. Рекомендуют также периодический контроль образцов в месте их введения животным. При этом забор проб осуществляют из того, что остается после эксперимента, так как это дает достоверную информацию о концентрациях исследуемого препарата, его стабильности и гомогенности при введении животным.

100. В рабочих журналах обязательно указывают:

- дату приготовления пробы;
- соответствие пробы ее спецификации;
- массу пустого контейнера;
- общую массу контейнера и исследуемой пробы;
- массу вводимого растворителя;
- общую массу смеси исследуемого материала с растворителем;
- подпись, ФИО всех сотрудников, проводящих процедуру.

101. Введение пробы осуществляют в соответствии с СОП.

102. Целью этой процедуры является аккуратное и точное обеспечение необходимого количества исследуемого материала для введения лабораторным животным и препарата сравнения. Корректность дозирования подтверждают детальными записями во всех документах.

103. Сотрудник, выполняющий данную работу, должен быть аттестован и хорошо обучен как процедуре введения проб, так и корректному обращению с лабораторными животными.

104. При входе в зону работы с лабораторными животными пробу вновь идентифицируют и ее количество должно точно соответствовать тому, которое указано в спецификации. Сотрудник должен убедиться в целостности контейнера. До начала введения пробу содержат в соответствующих условиях (на магнитной мешалке, в холодильнике и т.д.).

105. При введении через рот соблюдают следующие правила:

- группы животных берут в опыт в порядке возрастания доз;
- одну пробу используют только для введения животным одной группы. Контейнер вскрывают только один раз;
- на каждое животное используют только один шприц или зонд;
- перед дачей пробы животным все клетки идентифицируют, используя номер группы и цветную этикетку с данными о пробе и животных;
- контейнер, катетер или шприц извлекают из места хранения непосредственно перед использованием;
- за один раз открывают только одну клетку с животными. Если животные рассажены индивидуально, каждое животное возвращают в клетку сразу после получения пробы. Если содержание групповое, то животных пересаживают во вторичную клетку, из которой их извлекают во время введения образца. После введения образца их вновь пересаживают в клетку для постоянного содержания;
- каждое животное индивидуально маркируют.

106. В случае введения исследуемого материала другим способом, соблюдаются те же правила, что и при введении через рот.

107. Расчет вводимого объема оформляют в письменном виде.

108. Записи в рабочем журнале должны идентифицировать:

- сотрудника, производящего введение;
- дозу, вводимую каждой тест-системе и ее соответствие массе тела;
- дату и время введения;
- массу контейнера с образцом до- и после каждого введения.

§7. Тест-системы

109. К тест-системам относятся животные, растения, органы, клетки, вещества или действующее аналитическое оборудование. Чаще всего тест-системами бывают животные.

110. Условия их содержания и работа с ними обязаны соответствовать научным требованиям и нормативным правовым актам Кыргызской Республики.

111. Руководитель исследования или сотрудник, руководящий работой с животными, несут ответственность за соответствие персонала, процедур, оборудования и помещений намеченному исследованию. Особенно важно получение здоровых животных и предотвращение распространения заболеваний.

112. Руководитель исследования определяет фенотип/генотип, количество, пол, возраст, поставщика животных с учетом следующих требований:

- совместимость с экспериментальной моделью;
- цели и план исследования;
- выбор тест-систем, впервые участвующих в экспериментах.

113. Вид тест-систем фиксируют в протоколе.

114. Тест-системы, запланированные для проведения доклинических (неклинических) исследований, должны быть высокого уровня качества. Качество поставляемых животных, кормов, клеток подвергают аудиту. Обычно этим занимается отдел гарантии качества и ответственное лицо за работу с лабораторными животными. Покупатели животных должны быть уверены, что они получат требуемое без отклонений (с контролем пестицидов, с данными об обновлении колонии, о заболеваниях, ветеринарных вмешательствах, о проблемах транспортировки) влияющих на качество. С поставщиком согласовывают условия проведения исследований, так как он считается партнером по исследованию.

115. Поставщик обязан добровольно предоставлять необходимые документы о здоровье животных, наличии паразитов, контактов с инфицированными животными, спецификации на животных, транспортные сертификаты, накладные и имеет право сделать предложения по улучшению качества исследования.

116. Прием животных осуществляют в соответствии с СОП: их пересчитывают, определяют пол, оценивают здоровье и степень стресса, полученного при транспортировке. Документы формируют в одну папку. После этого животных передают в отдел для манипуляций и содержания лабораторных животных, вселяют в чистую клетку, обеспечивают пищей и водой в соответствии с общим СОП по уходу за ними и акклиматизируют.

117. В процессе акклиматизации подтверждается статус здоровья животных, изымаются неподходящие особи. Продолжительность акклиматизации зависит от биологического вида, поставщика и типа исследований. В этот период организуют и осуществляют обычные процедуры наблюдения и документальной фиксации данных о микроклимате места содержания, поведении, аппетите, динамике массы тела и т.д.

118. Идентификация животных является постоянным процессом. Рекомендуют систему карточек для клеток, которые делают временно, перед использованием группы. Карточки должны быть такими, чтобы была возможность их последующего изменения в соответствии с предписаниями протокола.

119. Для наиболее удобного учета отдел для манипуляций и содержания лабораторных животных должен обеспечить их последовательную нумерацию. Первичные карточки на клетки (например, для обозначения животных, получающих препараты) должны иметь внутренний цветовой код.

120. Каждое животное, используемое в исследовании, должно иметь свой собственный, не повторяющийся номер, который сопутствует ему помимо других данных и спецификаций на протяжении всего исследования. Если формируется группа, каждое животное предварительно идентифицируют. Соответственно, при каждом извлечении животного из клетки выполняют требования СОП по его идентификации.

121. В соответствии с протоколом, животных распределяют по группам перед началом введения исследуемого материала. Если животные рандомизируется, заглавия таблиц рандомизации или статистических таблиц должны содержать исходные данные. В таблицы вносят в последовательном порядке постоянные номера животных. Должны быть обозначены полка и место расположения клеток. Особое внимание уделяют оформлению документации о несоответствии животных во время периода акклиматизации. Эти данные немедленно оценивают и принимают меры по устранению.

122. Работу с лабораторными животными основывают на следующих принципах:

- разработка СОП на продолжительность, тип исследования, условия проведения исследований;
- описание в документах всех обстоятельств, которые могут отразиться на качестве результатов наблюдения. Отклонения от обычной нормы или тревожные и непредвиденные обстоятельства оценивают для осуществления корректирующих мероприятий, изучения их влияния на конечный результат, а также для отражения в заключительном отчете.

123. В целом, каждое отклонение оценивают относительно:

- его источника (например, температура и влажность в значительной мере зависят от вентиляции и кондиционирования, остаточное количество моющих средств зависит от тщательности споласкивания, качество воздуха зависит от близости к системе вентиляции);

- запланированных рисков. При работе с лабораторными животными или культурами клеток крайне важны барьерные процедуры. Для автоматических систем распределения воды имеет большое значение ее качество. Риски могут специально планироваться: например, характеристики кормов при исследованиях, связанных с использованием специальных диет, характеристики подстилок;

- мониторинга (контроль за качеством чистки клеток, сертификаты качества кормов, воды и подстилок, состояние самописцев, манометров, измерителей воздухообмена, улавливателей феромонов насекомых);

- контроля изменений (контроль за функционированием измерителей освещенности, барьерных процедур, фильтров воздуха и воды и т.д.). Как систематические, так и случайные изменения фиксируют и оценивают их воздействие на результаты. Систематический контроль также препятствует воздействию на тест-системы нерегистрируемых факторов.

124. Динамика общей базы данных должна определить видоспецифичность физиологических норм (зависимость возраст/вес, динамику смертности, гематологию и биохимию, патоморфологические данные). С этими данными сравнивают параметры контрольной группы. Существенные отклонения от нормы являются основанием для запуска процедуры анализа состояния клеток для животных и контроля окружающей среды вивария.

5. Документация. Исходные и собранные данные

§1. Процедуры записи наблюдений

125. Руководитель исследования должен гарантировать:

- достаточное количество адекватно обученных квалифицированных сотрудников;
- хорошее знание штатными сотрудниками процедуры исследования;
- наличие СОП на рабочих местах;
- обеспеченность соответствующим оборудованием и материалами для выполнения процедуры;
- запись данных на рабочем месте.

126. Записи крайне необходимы для последующего восстановления исследования. Исследование не засчитывают, если не сделаны соответствующие записи. Они должны показывать:

- соответствие выполненной работы протоколу;
- соответствие полученных данных методам, описанным в СОП и протоколе. Отклонения от инструкций должны обязательно фиксироваться в записях;
- соответствие времени проведения эксперимента протоколу. Записывают дату и, если необходимо, время. Для некоторых исследований (например, приготовление образца в токсикокинетических исследованиях) необходимо очень точное время и данные должны демонстрировать строгую последовательность отбора проб;
- кто проводит работу. Записи должны идентифицировать

сотрудника, проводящего процедуру. Если процедуру осуществляют несколько сотрудников, это фиксируют в рабочих журналах через их подписи.

127. Все данные, полученные в процессе проведения исследования, записывают тщательно, четко, аккуратно, быстро, напрямую (без черновиков) и таким образом, чтобы была исключена возможность подделок и подчисток.

128. В обязательном порядке отражают номер исследования и номер животного. Их записывают так, чтобы был исключен риск ошибок. Все параметры должны легко идентифицироваться, первичные данные записывают непосредственно в ходе эксперимента. Если результаты измерения параметров выдают через компьютер, то данные сразу распечатывают на бумаге, применяя принтеры с чернилами, которые не выцветают, копируют на магнитный носитель или записывают в цифровой форме. При рукописном характере записей применяют несмываемые чернила, маркировку водоотталкивающими красителями. В некоторых случаях возможно применение индивидуально помеченных, подписанных, зарегистрированных и датированных фотокопий. При необходимости, могут вноситься изменения, но таким образом, чтобы не искажался смысл первичных данных. Необходимость внесения изменений обязательно обосновывают. Сотрудник, внесший изменения, должен поставить под ними подпись и дату, то есть эта запись должна четко отражать, почему изменение внесено, когда и кем.

6. Функционирование отдела гарантии качества

§1. Общие требования

129. Настоящие Правила определяют минимальный уровень требований к гарантиям качества, необходимым для обеспечения надежности исследования и обоснованности экспериментальных результатов.

130. Отделу гарантии качества дают права по обеспечению независимости доклинического (неклинического) исследования в целом и его организационной структуры в частности. Он обеспечивает условия для функционирования систем качества и выступает как консультант при их внедрении.

131. В целом отдел гарантии качества является внутренним контролем и гарантом валидности данных, полученных в результате доклинического (неклинического) исследования.

132. Сотрудники отдела гарантии качества анализируют все стадии исследования: от планирования, через аудит исследований до отчетов и документов, закладываемых на хранение. Для обеспечения эффективности работы данный отдел обращается к рабочим документам сотрудников и процедурам на всех уровнях лаборатории и подкрепляется мотивированным управлением. Материалы аудита должны быть доступны для проведения и планирования корректирующих мероприятий, но не должны быть доступными для правки авторами или другими сотрудниками.

133. Анализ протокола исследования должен быть законченным, ясным и заверенным подписью сотрудника отдела гарантии качества. Отдел гарантии качества получает и сохраняет по одной копии всех протоколов и последующих изменений.

§2. Анализ СОП

134. СОП анализируют с точки зрения их завершенности, прозрачности, отсутствия противоречий другим СОП и соответствия настоящим Правилам. Если они удовлетворяют всем требованиям, анализ завершают подписанием СОП.

§3. Аудит

135. Аудит предназначен для методической проверки работ, проводимых сотрудниками лаборатории при выполнении доклинических (неклинических) исследований. Его не расценивают как карательную меру. Отдел гарантии качества проводит три типа аудита:

- аудит исследования;
- аудит оборудования;
- аудит процесса.

136. Отдел гарантии качества может проводить аудиты поставщиков и организаций, находящихся на субподрядных условиях.

137. Аудиты планируют совместно с руководителем исследований или его уполномоченным лицом в соответствии с протоколами исследований.

138. План проведения аудита должен иметь полную поддержку исследователей и руководителя исследований. В функции отдела гарантии качества также входит аудит собственного плана проведения аудитов. План аудита должен быть частью материалов аудита.

139. В инструкции по проведению аудита отражают требования, в соответствии с которыми проводят аудит исследования или его фазы. Она должна помочь тщательной оценке данных, полученных в результате исследования. Утвержденная инструкция гарантирует, что исследование проводится в соответствии с настоящими Правилами, завершится в назначенное время и все замечания аудита разрешены удовлетворительно.

140. Аудит исследования - это специфическая критическая фаза исследования. Аудит проводят в соответствии с планом или, при необходимости, в виде внепланового аудита. Он направлен на анализ управления доклиническими (неклиническими) исследованиями. Сотрудники отдела гарантии качества должны иметь методики проведения аудита.

141. При аудите исследований обращают внимание:

- на участие сотрудников отдела гарантии качества при разработке протоколов и СОП;
- на материалы предыдущего аудита;
- на общие требования к работе лаборатории. Аудитор соблюдает все требования, предъявляемые к персоналу, проводящему испытания, в

том числе и правила безопасности и гигиены, и не должен прерывать рабочий процесс;

- на выделение достаточного количества времени для проведения аудита;
- на контрольный лист оборудования;
- на обсуждение всех выявленных проблем с проверяемыми сотрудниками. Некоторые ошибки (ошибки в дозировании, обозначении животных и т.д.) устраняют немедленно;
- на качество рекомендаций и комментариев: они должны быть четкими, профессиональными и конструктивными.

142. Правила оформления, утверждения, распространения, сохранения отчетов аудита, также как и арбитражных процедур фиксируют в СОП.

143. Крайне важна независимость аудита оборудования и условий. Результаты аудита условий/оборудования докладывают сначала ведущему аудитору, затем руководителю исследования. Его процедуры должны точно соответствовать цели аудита.

144. Аудит условий/оборудования охватывает такие области, как:

- записи персонала;
- архивы;
- обозначение животных;
- процедуры чистки и мытья;
- компьютерные операции и безопасность;
- доступ в лабораторию, ее отделы и обеспечение безопасности;
- управление СОП;
- условия (обеспечение водой, электричеством, поддержание надлежащей влажности, вентиляции, температурного режима);
- метрологическое обеспечение исследований.

145. Аудит процесса проведения эксперимента также является независимым специфическим исследованием. Он может носить периодический характер или осуществляться в виде мониторинга.

146. Отдел гарантии качества должен проверять все исследования в соответствии с протоколами, СОП и исходными данными. Полный аудит не означает 100% проверки всех данных. Если анализ промежуточных отчетов показывает соответствие проведенных исследований протоколу и экспериментальные данные не вызывают сомнений, то полный аудит может проводиться в середине исследования. Отдел гарантии качества также должен контролировать аутентичность требованиям надлежащей лабораторной практики таких данных, как подписи, даты, корректирующие мероприятия, изменения и последовательность.

147. В целом, отдел гарантии качества должен охватывать завершающим аудитом следующее:

- содержание протокола исследования;
- завершенность работ по этапам;
- соответствие проводимых исследований протоколу;
- записи о состоянии окружающей среды в помещениях для животных;
- дозирование, введение, записи;
- индивидуальные исходные данные образца;

- общие таблицы по образцу;
- приложения;
- заключения.

148. Аудиты поставщиков и подрядных исследовательских лабораторий проводят в середине или в конце исследования.

149. Отчеты отдела гарантии качества, передаваемые руководителю исследования и руководству лаборатории, являются только внутренними рабочими документами. Их расценивают как важные документы, оформленные в процессе анализа проводимых доклинических (неклинических) исследований и докладывают руководству лаборатории, обсуждают с сотрудниками, актируют, поэтому доступ к ним ограничивают. Отчеты сотрудников отдела гарантии качества не предназначены для всеобщего распространения. Их хранят отдельно от исследуемых материалов, чтобы во время инспекторских проверок, проводимых уполномоченным государственным органом Кыргызской Республики в области здравоохранения в сфере обращения лекарственных средств, их содержание не могло привести к ошибочным заключениям.

7. Хранение документации

150. Хранение документации осуществляют в специально выделенных и оборудованных помещениях. Процедуры приема, хранения, выдачи и систему кодирования документов описывают в соответствующих СОП. Доступ в архив ограничивают и осуществляют только по специальному разрешению руководителя лаборатории или лица, его замещающего.

Приложение 3

ПРАВИЛА
надлежащей клинической практики (GCP)

1. Общие положения

1. Настоящие Правила надлежащей клинической практики (далее - Правила) в Кыргызской Республике разработаны в соответствии с Законом Кыргызской Республики "О лекарственных средствах".

2. Правила устанавливают требования к планированию, проведению, документальному оформлению и контролю клинических исследований, призванных гарантировать защиту прав, безопасность и охрану здоровья лиц, участвующих в исследованиях, при проведении которых нельзя исключить нежелательное влияние на безопасность и здоровье человека, а также обеспечить достоверность и точность получаемой в ходе исследования информации.

3. Клиническое исследование представляет собой изучение клинических, фармакологических, фармакодинамических свойств исследуемого препарата у человека, включая процессы всасывания, распределения, изменения и выведения, с целью получения научными

методами оценок и доказательств эффективности и безопасности лекарственных средств, данных об ожидаемых побочных эффектах от применения лекарственных средств и эффектах взаимодействия с другими лекарственными средствами.

4. Перечень организаций здравоохранения, имеющих право проводить клинические исследования лекарственных средств (клиническая база), составляется уполномоченным государственным органом Кыргызской Республики в области здравоохранения в сфере обращения лекарственных средств.

5. Для принятия решения о проведении клинических исследований конкретного лекарственного средства заявитель представляет в уполномоченный государственный орган Кыргызской Республики в области здравоохранения в сфере обращения лекарственных средств следующие документы:

- заявление на получение разрешения;
- документ, подтверждающий плату за рассмотрение заявления;
- положительное заключение этического совета;
- протокол исследования и краткое изложение протокола исследования;
- брошюру исследователя. Для зарегистрированных лекарственных препаратов, используемых в клиническом исследовании в соответствии с условиями регистрации, допускается вместо брошюры исследователя использовать сводную характеристику лекарственного препарата;
- форму информированного согласия и иные письменные материалы, планируемые для предоставления субъекту;
- при наличии, материалы информационного и рекламного характера, предполагаемые для использования в целях привлечения потенциальных участников исследования;
- научные биографии главных исследователей по исследовательским центрам, находящимся на территории Кыргызской Республики;
- условия страхования ответственности спонсора либо письменное гарантийное обязательство спонсора по компенсации и/или лечению в результате причинения вреда здоровью субъектов исследования вследствие применения исследуемого лекарственного препарата;
- условия выплат и компенсаций субъектам исследования, если таковые предусмотрены;
- перечень намеченных к участию клинических баз, находящихся на территории Кыргызской Республики.

6. Перечисленные в пункте 5 настоящих Правил документы представляются уполномоченному государственному органу Кыргызской Республики в области здравоохранения в сфере обращения лекарственных средств заявителем либо его уполномоченным лицом непосредственно или направляются почтовым отправлением с описью вложения.

Датой представления документов является день их получения уполномоченным государственным органом Кыргызской Республики в области здравоохранения в сфере обращения лекарственных средств.

7. Уполномоченный государственный орган Кыргызской Республики в области здравоохранения в сфере обращения лекарственных средств

организует и проводит государственный контроль эффективности и безопасности лекарственного средства, представленного для клинического исследования, во взаимодействии с этическим советом и научно-исследовательскими учреждениями и лабораториями, входящими в систему государственного контроля качества, эффективности и безопасности лекарственных средств.

8. Принятие решения о возможности проведения клинического исследования производится на основании экспертизы представленных заявителем данных. Рассмотрение вопроса о выдаче разрешения должно быть осуществлено в срок, не превышающий 45 дней со дня поступления документов. Уполномоченный государственный орган Кыргызской Республики в области здравоохранения в сфере обращения лекарственных средств вправе принять положительное решение и выдать письменное разрешение на проведение исследования до истечения указанного в настоящем пункте срока.

9. Правовую основу проведения клинических исследований лекарственного средства составляют следующие документы:

- решение о проведении клинического исследования лекарственного средства;
- договор о проведении клинического исследования лекарственного средства между учреждением здравоохранения (клиническая база) и организацией-разработчиком лекарственного средства.

10. Договор о проведении клинических исследований лекарственного средства должен содержать сведения:

- о сроках и объемах клинических исследований лекарственного средства;
- об общей стоимости программы клинических исследований лекарственного средства;
- о форме представления результатов клинических исследований лекарственного средства в уполномоченный государственный орган Кыргызской Республики в области здравоохранения в сфере обращения лекарственных средств;
- об условиях страхования здоровья пациентов, участвующих в клинических исследованиях лекарственного средства.

11. Договор о проведении клинических исследований может содержать сведения об условиях страхования профессиональной ответственности медицинского персонала, осуществляющего клинические исследования.

12. В ходе планирования клинического исследования спонсор предоставляет достаточное количество доклинических и (или) клинических данных о безопасности и эффективности препарата, обосновывающих его применение у человека, в данной популяции испытуемых, при использовании планируемых дозировок, курсов и путей введения.

13. Спонсор может привлекать в установленном порядке к проведению клинического исследования лекарственного средства юридических лиц любой организационно-правовой формы (далее - контрактная исследовательская организация), при этом соответствие клинических исследований требованиям законодательства, а также

качество и полноту полученных в ходе исследования данных обеспечивает спонсор.

14. Финансирование клинического исследования лекарственного средства осуществляется из:

- средств государственного бюджета;
- средств спонсора в соответствии с условиями договора о проведении клинических исследований лекарственного средства;
- иных источников в соответствии с законодательством Кыргызской Республики.

15. Финансирование клинического исследования лекарственного средства из средств спонсора осуществляется в форме оплаты счета, составленного клинической базой, в соответствии с договором о проведении клинических исследований лекарственного средства.

16. Запрещается оплата труда специалистов клинической базы непосредственно спонсором, иными юридическими, а также физическими лицами, финансирующими клиническое исследование лекарственного средства.

17. Уполномоченный государственный орган Кыргызской Республики в области здравоохранения в сфере обращения лекарственных средств вправе отказать в проведении клинических исследований в следующих случаях:

- представление спонсором или иным лицом по его (ее) поручению неполного комплекта документов, необходимых для принятия решения о проведении клинического исследования;
- представление спонсором или иным лицом по его (ее) поручению недостоверной информации;
- если сведения о специфической активности и токсичности лекарственного средства, содержащиеся в отчете и заключении о доклинических исследованиях, являются недостаточными для принятия решения о проведении клинического исследования.

18. Решение уполномоченного государственного органа Кыргызской Республики в области здравоохранения в сфере обращения лекарственных средств об отказе в проведении клинических исследований может быть обжаловано в порядке, установленном законодательством Кыргызской Республики.

19. В случае выявления несоответствия проводимых клинических исследований законодательству Кыргызской Республики, настоящим Правилам и протоколу клинического исследования уполномоченный государственный орган Кыргызской Республики в области здравоохранения в сфере обращения лекарственных средств вправе принять решение о приостановлении клинического исследования и отзыве выданного разрешения до полного устранения несоответствий.

2. Обеспечение прав, безопасности и охраны здоровья испытуемых

20. Физическое лицо, которому назначается исследуемый лекарственный препарат или препарат сравнения (далее - испытуемый), дает письменное согласие на участие в клинических исследованиях

лекарственного средства. Участие испытуемых в клиническом исследовании лекарственного средства является добровольным.

21. Испытуемый имеет право отказаться от участия в клиническом исследовании лекарственного средства на любой стадии проведения указанного исследования.

22. Не допускаются клинические исследования лекарственных средств на несовершеннолетних, за исключением тех случаев, когда исследуемое лекарственное средство предназначается исключительно для лечения детских болезней или когда целью клинических исследований является получение данных о наилучшей дозировке лекарственного средства для лечения несовершеннолетних. В последнем случае клиническим исследованиям лекарственного средства на несовершеннолетних должны предшествовать исследования на совершеннолетних.

23. Запрещается проведение клинических исследований лекарственных средств на:

- несовершеннолетних, не имеющих законных представителей;
- беременных женщинах, за исключением случаев, если проводятся клинические исследования лекарственных средств, предназначенных для беременных женщин, когда необходимая информация может быть получена только при клинических исследованиях лекарственных средств на беременных женщинах и когда полностью исключен риск нанесения вреда беременной женщине и плоду;
- военнослужащих;
- лицах, отбывающих наказание в местах лишения свободы, а также на лицах, находящихся под стражей в следственных изоляторах.

24. При проведении клинического исследования лекарственных средств на несовершеннолетних необходимо письменное согласие их законных представителей.

25. Допускаются клинические исследования лекарственных средств, предназначенных для лечения психических заболеваний, на лицах с психическими заболеваниями и признанных недееспособными в порядке, установленном законодательством Кыргызской Республики.

26. Договор страхования здоровья пациента, участвующего в клиническом исследовании лекарственного средства, заключается между спонсором и медицинской страховой организацией.

3. Порядок информирования испытуемого о клиническом исследовании

27. Клиническая база не начинает исследование, пока этический совет, создающийся как независимый экспертный орган и состоящий из лиц, работающих в области медицины, науки и вне науки, в чьи функциональные обязанности входит обеспечение защиты прав, безопасности и охраны здоровья испытуемых, не одобрит (в письменном виде) форму письменного информированного согласия и другие материалы, предоставляемые испытуемому или его законному представителю.

28. Форма письменного информированного согласия и другие

предоставляемые испытуемым письменные материалы следует пересматривать по мере появления важной информации, способной повлиять на согласие испытуемого. Новые редакции формы письменного согласия и других предоставляемых испытуемым материалов предварительно утверждаются/одобряются этическим советом. Испытуемый или его законный представитель должен быть своевременно ознакомлен с новой информацией, способной повлиять на желание продолжать участие в исследовании. Факт сообщения этой информации должен быть документально подтвержден.

29. Ни исследователь, ни его сотрудники не должны оказывать давление на испытуемого или вызывать у него необоснованную заинтересованность в участии или продолжении участия в исследовании.

30. Ни устная информация, ни письменные материалы об исследовании, включая форму письменного информированного согласия, не должны содержать формулировок, прямо вынуждающих испытуемого или его законного представителя отказаться от своих законных прав или допускающих подобное толкование. Они также не должны содержать заявлений, освобождающих исследователя, медицинское учреждение, спонсора или его представителя от ответственности за допущенную халатность, или формулировок, позволяющих подобную интерпретацию.

31. Исследователь или назначенный им сотрудник должен в полной мере проинформировать испытуемого или, если испытуемый не способен дать информированное согласие, его законного представителя обо всех значимых аспектах исследования, в том числе ознакомить его с информационными материалами, утвержденными/одобренными этическим советом.

32. Устная информация и письменные материалы об исследовании, включая форму письменного информированного согласия, по возможности, не должны содержать специальных терминов и должны быть понятны испытуемому или его законному представителю и, если потребуется, незаинтересованному свидетелю.

33. Исследователь или его сотрудник должен до получения информированного согласия дать испытуемому или его законному представителю достаточное количество времени для принятия решения об участии в исследовании и предоставить возможность запросить информацию о подробностях испытания. Испытуемый или его законный представитель должен получить исчерпывающие ответы на все вопросы об исследовании.

34. До включения испытуемого в исследование он сам или его законный представитель и лицо, проводившее разъяснительную беседу, подписывают и датируют форму письменного информированного согласия.

35. Если испытуемый или его законный представитель не могут читать, в течение всей разъяснительной беседы должен присутствовать незаинтересованный свидетель. После того как испытуемому или его законному представителю прочитали и разъяснили содержание письменного информированного согласия и других предоставляемых материалов, он или его законный представитель дают устное согласие на участие в исследовании и, если способны, то подписывают и

датируют форму согласия. После этого свидетель также ставит дату и подпись на форме письменного согласия, чем подтверждает, что информация, содержащаяся в этом документе и других материалах, разъяснена и, судя по всему, понятна испытуемому или его законному представителю и что информированное согласие на участие в исследовании дано добровольно.

36. В разъяснительной беседе с испытуемым или его законным представителем, в форме письменного информированного согласия и других предоставляемых испытуемым материалах должны быть затронуты следующие вопросы:

а) исследовательский характер исследования;

б) задачи исследования;

в) лечение исследуемым препаратом и вероятность случайного попадания в одну из групп исследования;

г) процедуры исследования, включая инвазивные процедуры;

д) обязанности испытуемого;

е) процедуры исследования, носящие экспериментальный характер;

ж) неудобства для испытуемого, а также объективно предсказуемый риск как для самого испытуемого, так и для эмбриона, плода или грудного ребенка;

з) объективно ожидаемая польза. В случае если исследование не имеет терапевтических целей, необходимо сообщить об этом испытуемому;

и) другие виды медикаментозного или немедикаментозного лечения, которые могут быть назначены испытуемому, а также их потенциальные польза и риск;

к) компенсация и/или лечение, на которые испытуемый может рассчитывать в случае нанесения вреда его здоровью в ходе исследования;

л) размер выплат испытуемому, если таковые предусмотрены, пропорционально длительности его участия в исследовании;

м) расходы испытуемого, если таковые ожидаются, связанные с его участием в исследовании;

н) участие в исследовании является добровольным, и испытуемый может отказаться от участия в исследовании или выбыть из него в любой момент без каких-либо санкций или ущемления своих прав на другие виды лечения;

о) мониторы, аудиторы, этический совет и уполномоченные регуляторные органы получат непосредственный доступ к записям в первичной медицинской документации испытуемого в объеме, определенном соответствующими законами и подзаконными актами, для проверки процедур и/или данных клинического исследования, не нарушая при этом анонимности испытуемого. Подписывая форму письменного информированного согласия, испытуемый или его законный представитель дает разрешение на доступ к этой документации;

п) сведения, идентифицирующие личность испытуемого, будут сохраняться в тайне и могут быть раскрыты только в пределах, установленных соответствующими законами и/или подзаконными актами. При публикации результатов исследования анонимность испытуемого

будет сохранена;

р) испытуемый или его законный представитель будет своевременно ознакомлен с новыми сведениями, которые могут повлиять на желание испытуемого продолжить участие в исследовании;

с) список лиц, к которым можно обратиться для получения дополнительной информации об исследовании и правах испытуемых, а также специалистов, с которыми испытуемый может связаться в случае нанесения вреда его здоровью в ходе исследования;

т) возможные обстоятельства и/или причины, по которым участие испытуемого в исследовании может быть прекращено;

у) предполагаемая длительность участия испытуемого в исследовании;

ф) приблизительное количество испытуемых, участвующих в исследовании.

37. До включения испытуемого в исследование он или его законный представитель должен получить подписанный, датированный экземпляр формы информированного согласия и другие информационные материалы. Копии датированной и подписанной испытуемым или его законным представителем новой редакции формы согласия и поправок к другим информационным материалам передаются ему в ходе исследования.

38. Если в клиническом исследовании участвуют испытуемые, которые могут быть включены в исследование только на основании согласия их законных представителей (например, несовершеннолетние, пациенты с выраженным слабоумием), испытуемому должна быть предоставлена доступная его пониманию информация об исследовании, и, если испытуемый способен, он подписывает и ставит дату в письменном информированном согласии.

39. Если испытуемый находится в неотложном состоянии и у него невозможно получить согласие до включения в исследование, оно должно быть получено у его законного представителя, если последний при этом присутствует. Когда невозможно получить предварительное согласие испытуемого и отсутствует его законный представитель, для включения испытуемого в исследование должны быть предприняты меры, предусмотренные протоколом и/или другим документом, утвержденным/одобренным этическим советом для защиты прав и благополучия испытуемого, гарантии его безопасности и соблюдения действующих нормативных требований. Испытуемый или его законный представитель должен быть поставлен в известность об исследовании в кратчайшие сроки, и от него должно быть получено согласие на продолжение испытания в соответствии с пунктом 36 настоящих Правил.

4. Медицинская помощь испытуемым

40. Квалифицированный врач, являющийся исследователем, или его сотрудник несет ответственность по вопросам оказания медицинской помощи в рамках исследования.

41. В процессе клинического исследования и после его окончания исследователь и (или) клиническая база должны обеспечить оказание испытуемому необходимой медицинской помощи в случае любых

выявленных в ходе исследования негативных проявлений, включая клинически значимые изменения лабораторных показателей.

42. Исследователь и (или) клиническая база обязаны сообщить испытуемому о необходимости лечения заболеваний, выявленных в ходе испытания.

43. Исследователю следует сообщить участковому (семейному) врачу об участии испытуемого в исследовании, если он наблюдается у участкового (семейного) врача и не возражает против уведомления последнего.

44. Хотя испытуемый и не обязан сообщать о причинах, побудивших его досрочно прервать участие в исследовании, исследователь должен попытаться выяснить эти причины, не нарушая при этом права испытуемого.

5. Этический совет

45. Основная задача этического совета - защита прав и здоровья испытуемых, а также гарантия их безопасности. Особое внимание уделяется тем клиническим исследованиям, участниками которых могут быть испытуемые, чье добровольное согласие на участие в клиническом исследовании может быть результатом их чрезмерной заинтересованности, связанной с обоснованными или необоснованными представлениями о преимуществах участия в исследовании и (или) с санкциями со стороны руководства в случае отказа.

46. Этические советы создаются уполномоченным государственным органом Кыргызской Республики в области здравоохранения в сфере обращения лекарственных средств и учреждениями здравоохранения. Этический совет формируется из числа профессиональных врачей, юристов и представителей общественных организаций. Персональный состав этического совета утверждается уполномоченным государственным органом Кыргызской Республики в области здравоохранения в сфере обращения лекарственных средств. Состав этического совета учреждения здравоохранения утверждается его руководителем.

47. Этический совет должен получить на рассмотрение следующие документы:

- протокол исследования и поправки к нему;
- письменную форму информированного согласия и ее последующие редакции, предлагаемые исследователем для использования в исследовании;
- материалы для набора испытуемых для участия в исследовании (например, объявления) и другие письменные материалы, предоставляемые испытуемому;
- брошюру исследователя;
- имеющуюся информацию по безопасности исследуемого лекарственного препарата;
- информацию о выплатах и компенсациях испытуемым;
- текущую версию научной биографии исследователя (curriculum vitae) и/или другие материалы, подтверждающие его квалификацию;

- любые другие документы, которые могут потребоваться этическому совету для исполнения своих обязанностей.

48. Этический совет должен в разумные сроки рассматривать вопрос о проведении клинического исследования и дать заключение в письменном виде, точно указывая название исследования, рассмотренные документы и дату вынесения одного из следующих возможных решений:

- разрешение/одобрение на проведение клинического исследования;
- требование о внесении изменений в представленную документацию для получения разрешения/одобрения на проведение исследования;
- отказ в разрешении/одобрении на проведение исследования;
- отмена/приостановление действия данного ранее разрешения/одобрения н проведение исследования.

49. Этический совет оценивает квалификацию исследователя на основании имеющихся у него документов на настоящий момент и (или) других необходимых материалов, полученных по запросу этического совета.

50. В процессе исследования этический совет периодически рассматривает документацию с частотой, зависящей от степени риска, которому подвергаются испытуемые, но не реже одного раза в год.

51. Этический совет может потребовать, чтобы испытуемым помимо информации, указанной в пункте 36 настоящих Правил, были предоставлены дополнительные сведения об исследовании, если, по мнению этического совета, это необходимо для защиты прав и здоровья испытуемых.

52. Если согласие на участие испытуемого в исследовании дает его законный представитель, этический совет должен убедиться в том, что в предоставленном протоколе и (или) другой документации полноценно отражены этические аспекты данного исследования.

53. Если протокол клинического исследования указывает на невозможность получения согласия испытуемого или его законного представителя до момента включения испытуемого в исследование, этический совет должен убедиться в том, что в предоставленном протоколе и (или) другой документации полноценно отражены этические аспекты этого исследования.

54. Этический совет рассматривает порядок и суммы выплат испытуемым, чтобы убедиться в отсутствии необоснованной заинтересованности или принуждения испытуемых. Размер выплат должен быть пропорционален длительности участия испытуемого в исследовании и не должен полностью зависеть от того, участвовал ли испытуемый в исследовании в течение всего установленного протоколом времени.

55. Этический совет должен убедиться в том, что информация о материальном вознаграждении испытуемых, включая методы, суммы и порядок выплат, полностью отражена в форме письменного информированного согласия и (или) других материалах с указанием этапа исследования.

56. Этический совет должен иметь в своем составе достаточное число лиц, суммарно обладающих необходимым суммарным опытом и квалификацией для проведения экспертной оценки научных, медицинских

и этических аспектов планируемого исследования. Рекомендуется включение в состав этического совета:

а) как минимум пяти членов;

б) как минимум одного члена, не являющегося научным работником;

в) как минимум одного члена, не являющегося сотрудником медицинского учреждения/клинической базы, где проводится исследование.

Только члены этического совета, которые не зависят от исследователя или спонсора, могут принимать участие в голосовании по вопросу разрешения/одобрения на проведение исследования. Этический совет должен вести список своих членов с указанием их квалификации.

57. Этический совет должен осуществлять деятельность в соответствии с документально оформленными стандартными операционными процедурами, вести документацию в ходе своей работы и протоколировать свои заседания. Его деятельность должна соответствовать правилам GCP и действующим нормативным требованиям.

58. Этический совет должен объявлять о проведении своих заседаний и принимать решения при наличии кворума, определенного соответствующей стандартной операционной процедурой.

59. Право голосовать/высказывать свое мнение и/или рекомендации имеют только те члены этического совета, которые принимают непосредственное участие в рассмотрении документации по исследованию и его обсуждению.

60. Исследователь предоставляет информацию в этический совет по любым аспектам исследования, однако не может участвовать ни в прениях, ни в голосовании по вопросу разрешения/одобрения на проведение исследований.

61. Этический совет может прибегать к помощи независимых экспертов по специальным вопросам.

62. Этический совет должен:

1) иметь документально оформленные стандартные процедуры, которые доводятся до сведения организаций-разработчиков лекарственных средств;

2) соблюдать положения, регламентирующие его деятельность;

3) своевременно, в течение 10 дней, в письменной форме сообщить исследователю и (или) учреждению здравоохранения о результатах рассмотрения материалов клинического исследования лекарственного средства и принятых рекомендациях, в том числе причинах отказа;

4) хранить документацию (стандартные процедуры, списки членов с указанием рода деятельности и места работы, представленные на рассмотрение документы, протоколы заседаний и корреспонденцию) не менее трех лет после завершения исследования и предоставлять ее по требованию заинтересованных органов в пределах их компетенции.

63. Исследователи, организация-разработчик, заинтересованные органы в пределах их компетенции могут запросить у этического совета стандартные процедуры и список его членов.

6. Обеспечение качества клинических исследований

64. Руководитель организации здравоохранения, проводящего клинические исследования лекарственного средства (клиническая база), утверждает программу клинического исследования и назначает ее руководителя.

65. Руководителем программы указанных исследований может быть назначен врач со стажем работы по программам клинических исследований лекарственных средств не менее двух лет.

66. Программа клинических исследований лекарственного средства разрабатывается с участием этического совета.

67. Руководитель программы клинических исследований лекарственного средства должен быть ознакомлен с результатами доклинических исследований данного лекарственного средства и имеет право на получение любой дополнительной информации, относящийся к доклиническим исследованиям указанного лекарственного средства.

68. Руководитель программы клинических исследований лекарственного средства осуществляет набор пациентов, которые по медицинским показаниям могут быть привлечены к участию в клинических исследованиях лекарственного средства.

69. Исследователь должен знать и соблюдать настоящие Правила и действующие нормативные требования.

70. Исследователь должен иметь образование, профессиональную подготовку и опыт, позволяющие ему осуществлять надлежащее проведение клинического исследования лекарственного средства.

71. Исследователем может быть назначен врач со стажем работы по программам клинических исследований лекарственных средств не менее двух лет.

72. Исследователь должен иметь в своем распоряжении достаточное число квалифицированных сотрудников и соответствующую материально-техническую базу (в течение всего срока исследования) для проведения исследования качественным и безопасным для испытуемых образом.

73. Исследователь должен быть ознакомлен с результатами доклинических исследований изучаемого лекарственного средства и иметь право на получение любой дополнительной информации, относящейся к доклиническим исследованиям.

74. Исследователь должен убедиться в том, что персонал, принимающий участие в исследовании, ознакомлен с протоколом, информацией о препарате и со своими функциями и обязанностями в испытании.

75. Исследователь должен осуществить набор пациентов, которые по медицинским показаниям могут быть привлечены к участию в клиническом исследовании лекарственного средства.

76. Исследователь и (или) клиническая база не должны препятствовать проведению процедур постоянного контроля клинического исследования, сбору данных и представлению результатов согласно настоящим Правилам, стандартным процедурам и протоколу клинического исследования (далее - мониторинг), а также независимой оценке соответствия проводимого клинического исследования и

деятельности его участников требованиям законодательства, которая проводится в целях подтверждения факта клинического исследования и государственного контроля.

77. Исследователь может принять решение о прекращении клинического исследования лекарственного средства в случае, если в процессе его проведения обнаружена опасность для здоровья испытуемых.

78. Исследователь и (или) клиническая база должны проводить исследование в соответствии с протоколом, одобренным этическим советом, согласованным со спонсором и разрешительными органами.

79. Договоренность между исследователем и (или) клинической базой и организацией-разработчиком фиксируется протоколом или отдельным соглашением.

80. Исследователь и (или) клиническая база не должны допускать отклонений от протокола или вносить в него изменения без согласия спонсора и этического совета.

81. Исследователь или его сотрудники должны регистрировать любое отклонение от утвержденного протокола с указанием причин.

82. Исследователь может отклониться от протокола или внести в него изменения без предварительного одобрения этического совета только в случае устранения угрозы здоровью испытуемых и когда изменения затрагивают только материально-технические или административные аспекты исследования.

83. Информация о допущенных отклонениях или изменениях, а также их причин и предлагаемая поправка к протоколу должны быть предоставлены: в этический совет - для рассмотрения и утверждения; организации-разработчику; разрешительным органам - для согласования.

84. Все исследователи получают инструкции по соблюдению протокола, единых стандартов оценки клинических и лабораторных данных, а также по заполнению карт испытуемых. Исследователи имеют возможность связаться друг с другом.

7. Учет, хранение, использование исследуемого лекарственного средства

85. Спонсор отвечает за обеспечение исследователя и (или) клинической базы исследуемым лекарственным средством.

86. Ответственным за учет исследуемого лекарственного средства является исследователь и (или) клиническая база. Исследователь и (или) клиническая база могут передать часть или все обязанности по его учету провизору или иному специалисту, находящемуся в подчинении исследователя и (или) являющемуся сотрудником клинической базы.

87. Проведение инвентаризации исследуемого лекарственного средства, регистрации и его расхода на каждого испытуемого, возврат спонсору или иному лицу, действующему по его поручению, способы утилизации неиспользованного препарата проводятся клинической базой.

88. В журнале учета указываются даты, количество, номера партий (серий), сроки хранения и коды исследуемого препарата и испытуемого. Исследователь ведет записи о получении испытуемыми исследуемого препарата в предусмотренных протоколом дозах.

89. Исследуемое лекарственное средство должно храниться в соответствии с инструкциями, предоставленными спонсором и действующими нормативными требованиями.

90. Исследователь должен гарантировать использование исследуемого препарата согласно утвержденному протоколу.

91. Исследователь должен объяснить правила приема исследуемого лекарственного средства всем испытуемым и систематически проверять соблюдение испытуемыми этих правил.

8. Документация и отчетность

92. Исследователь должен соблюдать процедуру рандомизации в ходе исследования, если таковая предусмотрена, и следить за тем, чтобы раскрытие кода осуществлялось только в соответствии с протоколом.

93. Исследователь обеспечивает четкое ведение документации, точность, полноту, достоверность и своевременное предоставление спонсору данных по индивидуальной регистрационной форме испытуемых и другой отчетной документации.

94. Данные в индивидуальной регистрационной форме испытуемых должны соответствовать первичной документации, из которой они перенесены. Все расхождения должны иметь письменное объяснение.

95. Любые дополнения или исправления в индивидуальной регистрационной форме испытуемого должны позволять прочитать первоначальную запись, быть подписаны, датированы и, при необходимости, объяснены. Это относится к изменениям и исправлениям как в бумажной, так и в электронной индивидуальной регистрационной форме испытуемого.

96. Спонсор или иное лицо, действующее по его поручению, должен проинструктировать исследователя о порядке внесения исправлений и стандартной процедуре внесения изменений или исправлений в индивидуальной регистрационной форме испытуемых, согласно которой все они должны быть зарегистрированы, обоснованы и согласованы с исследователем, который хранит соответствующие записи об этих изменениях и исправлениях.

97. Исследователь и (или) клиническая база должны вести документацию по клиническому исследованию лекарственного средства согласно действующим нормативным требованиям.

98. Исследователь и (или) клиническая база обязаны принимать меры, предотвращающие случайное или преждевременное уничтожение этих документов.

99. Основные документы должны храниться не менее 2 лет после утверждения последней заявки на регистрацию препарата в стране-участнице испытаний или после официального прекращения его клинического исследования.

100. Документы могут храниться в течение более длительного срока, если это предусматривается действующими нормативными требованиями или договором со спонсором.

9. Порядок отчетности

101. Отчет о результатах клинических исследований лекарственного средства составляется руководителем клинических исследований лекарственного средства.

102. Исследователь предоставляет в этический совет краткие письменные отчеты о ходе исследования ежегодно или чаще по его требованию.

103. Исследователь должен незамедлительно предоставлять письменные отчеты спонсору, в этический совет обо всех изменениях, оказывающих существенное влияние на проведение исследования и (или) увеличивающих риск для испытуемых.

104. Исследователь должен уведомлять спонсора обо всех серьезных нежелательных явлениях, кроме определенных в протоколе или в другом документе и не требующих предоставления немедленного отчета или немедленного уведомления.

105. Серьезное нежелательное явление в дальнейшем подробно отражается в письменном отчете, где испытуемые идентифицируются по их индивидуальным кодам, а не по фамилии, адресу или другим данным, позволяющим установить личность испытуемого.

106. Исследователь должен соблюдать действующие нормативные требования, регламентирующие предоставление отчетов о серьезных непредвиденных побочных эффектах в этический совет.

107. В соответствии с требованиями к отчетности и в определенные протоколом сроки исследователь должен сообщать спонсору о негативных проявлениях и (или) патологических изменениях лабораторных параметров, предусмотренных протоколом для оценки безопасности и эффективности.

108. Вместе с сообщением о смерти испытуемого исследователь должен предоставить по требованию спонсора и этического совета любую дополнительную информацию.

109. Исследователь и (или) клиническая база не начинают исследование до тех пор, пока этический совет не одобрит с указанием даты, протокол клинического исследования, форму письменного согласия, материалы для привлечения испытуемых к участию в исследовании и другие предназначенные для предоставления испытуемым материалы.

110. Вместе с другими документами исследователь и (или) клиническая база должны предоставить копию брошюры исследователя в последней редакции или ее новой редакции, если она переработана в процессе проведения клинического исследования.

10. Прекращение клинического исследования

111. В случае преждевременного прекращения или приостановки

исследования по любой причине исследователь и (или) клиническая база должны незамедлительно сообщить об этом испытуемым, обеспечить им соответствующее лечение и последующее наблюдение, а также уведомить уполномоченный государственный орган Кыргызской Республики в области здравоохранения в сфере обращения лекарственных средств.

112. Исследователь и (или) клиническая база должны незамедлительно проинформировать спонсора о прекращении или приостановке исследования с подробным объяснением причин в письменной форме.

113. Если спонсор прекращает или приостанавливает исследование, исследователь должен незамедлительно сообщить об этом администрации клинической базы.

114. Исследователь и (или) клиническая база должны незамедлительно проинформировать этический совет о прекращении или приостановке исследования с подробным объяснением причин в письменной форме.

115. Если этический совет окончательно или временно отзывает решение о проведении исследования, исследователь должен сообщить об этом администрации клинической базы.

116. Исследователь и (или) клиническая база должны незамедлительно проинформировать спонсора об окончательном или временном отзыве решения на проведение клинического исследования с подробным письменным объяснением причин.

117. Исследователь должен сообщить администрации клинической базы о завершении клинического испытания. Исследователь и (или) клиническая база должны предоставить резюме результатов исследования в этический совет, по его требованию.

11. Спонсор

118. Спонсор обеспечивает качество клинического исследования на всех этапах его проведения и несет ответственность за соответствие клинического исследования требованиям законодательства Кыргызской Республики.

119. Спонсор должен предоставить документацию на исследуемое лекарственное средство, включая активные препараты сравнения и плацебо, соответствующую стадии его разработки, обеспечить его производство в соответствии с нормативными требованиями, и, при необходимости, провести кодирование и маркировку, гарантирующие применение "слепого" метода исследования.

120. В обязанности спонсора входит выбор исследователя и (или) клинической базы и назначение координационного научного центра, а также исследователя-координатора, отвечающего за координацию деятельности всех исследователей, участвующих в многоцентровых исследованиях.

121. Спонсор назначает сотрудников, обладающих соответствующей квалификацией, на всех этапах проведения исследования, начиная со стадии создания протокола, карт исследуемых, статистики и

заканчивая обработкой данных и подготовкой промежуточного и окончательного отчетов для решения вопросов медицинского характера, возникающих в ходе исследования. В случае необходимости для этой цели могут быть привлечены независимые консультанты.

122. Спонсор может проводить независимую оценку исследования, в том числе с привлечением специалистов по вопросам продолжения, изменения методологии или прекращения исследования, для контроля хода исследования и данных по безопасности, показателей эффективности исследуемого препарата.

123. Спонсор должен иметь документально оформленные стандартные процедуры и вести протоколы заседаний, на которых принимаются решения по реализации протокола клинических исследований лекарственного средства.

124. Спонсор обеспечивает получение письменного согласия всех сторон на предоставление прямого доступа во все участвующие в испытании исследовательские центры и ко всем первичным данным/документам и отчетам для их мониторинга и независимой оценки соответствия, а также государственного контроля.

125. Договоры, заключаемые между спонсором и клинической базой или любой другой участвующей в исследовании стороной, должны существовать в письменной форме как часть протокола или в качестве самостоятельных документов.

126. Спонсор обеспечивает страхование испытуемых.

127. Порядок возмещения вреда, причиненного жизни и здоровью испытуемого, определяется в соответствии с законодательством Кыргызской Республики.

12. Изготовление, расфасовка, маркировка и кодирование исследуемого препарата

128. Спонсор обязан принять меры, обеспечивающие стабильность исследуемого препарата на протяжении всего исследования.

129. Спонсор должен иметь достаточное количество исследуемого препарата для оценки его соответствия нормативно-технической документации и документально оформленные результаты выборочных анализов партий препарата с указанием их характеристик и состава.

130. Спонсор должен обеспечить хранение образцов препарата (насколько позволяет стабильность) до окончания анализа данных по исследованию или в течение срока, определенного действующими нормативными требованиями, в зависимости от того, какой период хранения является более продолжительным.

131. Маркировка препарата должна отвечать действующим нормативным требованиям, с указанием срока и условий хранения исследуемого препарата.

132. Упаковка исследуемого препарата должна защищать его от загрязнения или порчи при транспортировке и хранении.

133. В рамках "слепого" метода система кодирования исследуемого препарата должна включать в себя механизм, позволяющий идентифицировать его в случае неотложных состояний, но не

допускающий возможности незаметного раскрытия кода.

134. Спонсор поставляет исследуемый препарат клинической базе только после того, как получено положительное заключение этического совета о проведении клинического исследования.

135. В письменных процедурах спонсора должны содержаться инструкции для исследователя по правилам получения, учета, хранения, выдачи препарата, изъятия неиспользованного препарата у испытуемых и возвращения его организации-разработчику или другие способы его утилизации, не противоречащие действующим нормативным требованиям.

136. Спонсор обязан:

- обеспечить своевременную поставку исследуемого препарата исследователю;
- документально оформлять доставку, приемку, выдачу, возврат и уничтожение лекарственного средства;
- установить процедуры изъятия и утилизации исследуемого препарата и оформления соответствующих актов (отзыва бракованных партий, возвращения препарата после окончания исследования или по истечении срока годности).

13. Выбор исследователя

137. До подписания договора с клинической базой на проведение клинического исследования спонсор должен заблаговременно предоставлять исследователю для ознакомления протокол клинического исследования и брошюру исследователя в текущей редакции.

138. При подписании договора спонсор должен получить согласие исследователя и (или) клинической базы на:

- проведение исследования в соответствии с настоящими Правилами, действующими нормативными требованиями, а также протоколом клинического исследования, согласованным с этическим советом;
- соблюдение установленных процедур сбора и предоставления данных; проведение мониторинга, независимой оценки соответствия и государственного контроля;
- хранение документации по исследованию до тех пор, пока спонсор не сообщит исследователю и (или) клинической базе об истечении срока хранения документации.

139. При подписании договора спонсором и клинической базой оговариваются финансовые аспекты клинического исследования.

14. Организация исследования, сбор данных и ведение записей

140. Спонсор при использовании компьютерных способов сбора данных и (или) системы их удаленного ввода должен:

- обеспечить и документально оформить соответствие систем компьютерного сбора данных требованиям, предъявляемым к полноте и достоверности данных, а также надежности самой системы;

- иметь стандартные процедуры по использованию этих систем;
- убедиться в том, что система позволяет одновременно корректировать данные и регистрировать внесенные изменения;
- иметь систему защиты данных от несанкционированного доступа;
- иметь список лиц, уполномоченных редактировать данные;
- регулярно осуществлять резервное копирование данных;
- предусмотреть возможность соблюдения требований "слепого" метода, т.е. сохранять кодирование во время ввода и обработки данных.

141. Для идентификации конкретного испытуемого спонсор должен использовать индивидуальные коды, не допускающие двоякой интерпретации.

142. Спонсор должен хранить все относящиеся к исследованию документы в соответствии с требованиями настоящих Правил.

143. При прекращении разработки препарата по одному или всем показаниям, спонсор должен хранить документацию по исследованию в течение 2 лет с момента официального прекращения разработки или в соответствии с действующими нормативным требованиями.

144. При прекращении клинических исследований лекарственного средства спонсор ставит в известность участвующих в исследовании исследователей и уполномоченный государственный орган Кыргызской Республики в области здравоохранения в сфере обращения лекарственных средств.

145. Спонсор сообщает исследователю в письменной форме о необходимости хранить документацию по исследованию и уведомляет его об истечении срока хранения.

146. Спонсор должен своевременно представлять исследователю копии решения уполномоченного государственного органа Кыргызской Республики в области здравоохранения в сфере обращения лекарственных средств о проведении клинического исследования, об отзыве или приостановке ранее выданного заключения этического совета.

15. Доступ к документации по исследованию

147. Спонсор должен обеспечить доступ лиц, осуществляющих мониторинг и независимую оценку соответствия, представителей этического совета к проверке хода проведения клинического исследования, исходным данным и данным, полученным в ходе исследования.

148. Спонсор должен убедиться в том, что каждый испытуемый дал письменное информированное согласие на прямой доступ лиц, осуществляющих мониторинг и независимую оценку соответствия, представителей этического совета к его медицинским записям.

16. Порядок отчетности

149. Спонсор обеспечивает оценку безопасности исследуемого препарата в течение всего клинического исследования и обязан

уведомлять исследователя и (или) клиническую базу, этический совет обо всех установленных фактах, которые могут неблагоприятно повлиять на безопасность испытуемых, сообщать обо всех серьезных непредвиденных побочных эффектах лекарства.

150. Спонсор должен обеспечить вне зависимости от того, было ли исследование закончено или преждевременно прекращено, представление отчетов о клиническом исследовании в уполномоченный государственный орган Кыргызской Республики в области здравоохранения в сфере обращения лекарственных средств в соответствии с законодательством Кыргызской Республики.

151. Если исследование преждевременно прекращено или приостановлено, организация-разработчик должна немедленно сообщить об этом в уполномоченный государственный орган Кыргызской Республики в области здравоохранения в сфере обращения лекарственных средств, а также исследователю и (или) клиническую базу с указанием причин, а также поставить в известность этический совет о факте и причинах прекращения или приостановки исследования.

17. Мониторинг клинического исследования

152. Мониторинг проводится, чтобы убедиться в том, что:

а) обеспечена охрана прав и здоровья испытуемых;

б) полученные данные являются точными, полными и не противоречат первичной документации;

в) исследование проводится в соответствии с утвержденным протоколом/поправками в текущей редакции, настоящими Правилами и действующими нормативными требованиями.

153. Монитор назначается спонсором и должен:

- иметь соответствующую подготовку, а также обладать научными и/или практическими медицинскими знаниями, необходимыми для надлежащего выполнения своих функций (необходимо документальное подтверждение квалификации монитора);

- быть хорошо знаком со свойствами исследуемого лекарственного препарата, протоколом исследования, формой письменного информированного согласия и другими предоставляемыми испытуемому материалами, стандартными операционными процедурами спонсора, настоящими Правилами и действующими нормативными требованиями.

154. Спонсор обязан обеспечить проведение мониторинга исследования должным образом. Спонсор должен определить объем и особенности мониторинга, которые зависят от целей и задач, дизайна, сложности и "слепоты" исследования, количества испытуемых и конечных точек исследования. Обычно мониторинг проводится на клинической базе до, во время и после окончания исследования. В исключительных случаях спонсор может решить, что проведение мониторинга на клинической базе в сочетании с такими процедурами, как семинары и встречи с исследователями, предоставление исследователю подробного письменного руководства, обеспечивают проведение исследования в соответствии с требованиями надлежащей клинической практики. Выбор данных для проверки может быть основан

на статистических методах.

155. Выполняя следующие функции, монитор, в соответствии с требованиями спонсора, обязан следить за тем, чтобы исследование проводилось и документально оформлялось должным образом:

а) действовать как основное связующее звено между спонсором и исследователем;

б) убеждаться в том, что исследователь обладает должной квалификацией, опытом и возможностями для проведения исследования; помещения, отведенные для целей исследования, включая лаборатории и оборудование, а также персонал, соответствуют требованиям к проведению исследования безопасным и должным образом на протяжении всего исследования;

в) в отношении исследуемого лекарственного средства монитор должен убеждаться в том, что:

- соблюдаются условия и сроки хранения лекарственного препарата и его поставляют в достаточном количестве на протяжении всего исследования;

- исследуемый лекарственный препарат получают только испытуемые, соответствующие критериям отбора в дозах, которые определены протоколом исследования;

- испытуемым предоставлены необходимые инструкции по правильному приему, хранению, учету и возврату исследуемого лекарственного препарата;

- получение, использование и возврат исследуемого лекарственного препарата на клинической базе контролируется и документально оформляется;

- утилизация остатков исследуемого лекарственного препарата на клинической базе осуществляется в соответствии с требованиями регуляторных органов и спонсора;

г) убеждаться в том, что исследователь действует в соответствии с утвержденным протоколом и поправками к нему;

д) удостоверяться в том, что информированное согласие получено в письменной форме у каждого испытуемого до его включения в исследование;

е) следить за тем, чтобы исследователь получил брошюру исследователя в текущей редакции, все документы, препараты и расходные материалы, необходимые для надлежащего проведения исследования, в соответствии с действующими нормативными требованиями;

ж) следить за тем, чтобы исследователь и его сотрудники получили всю необходимую информацию о проводимом исследовании;

з) следить за тем, чтобы исследователь и его сотрудники выполняли связанные с исследованием обязанности в соответствии с требованиями протокола или другого соглашения между спонсором и исследователем и (или) клинической базой и не передавали свои функции неуполномоченным лицам;

и) следить за тем, чтобы исследователь включал в исследование только тех испытуемых, которые соответствуют критериям отбора;

к) сообщать о темпах набора испытуемых в исследование;

л) следить за тем, чтобы данные в первичных и других документах были точными, исчерпывающими и заносились своевременно;

м) следить за тем, чтобы данные в первичных и других документах предоставлялись исследователем своевременно, были удобочитаемы, датированы, идентифицировали исследование и содержали точную и подробную информацию;

н) сверять записи в индивидуальных регистрационных формах испытуемых с первичными и другими документами на предмет полноты и точности представленных в них данных. С особой тщательностью монитор должен проверять, что:

- данные, сбор которых предусмотрен протоколом исследования, правильно переносят в карту испытуемого, и соответствуют данным первичной документации;

- любые изменения дозы исследуемого лекарственного препарата и/или проводимой терапии документально оформляются для каждого испытуемого;

- побочные явления, сопутствующее лечение и интеркуррентные заболевания регистрируются в индивидуальной регистрационной форме в соответствии с требованиями протокола;

- в индивидуальную регистрационную форму испытуемого заносятся сведения о пропущенных испытуемым визитах к врачу, обследованиях и осмотрах;

- все случаи исключения и выбывания испытуемых из исследования регистрируются и объясняются в индивидуальной регистрационной форме;

о) сообщать исследователю об ошибочных, пропущенных и неразборчивых записях в индивидуальной регистрационной форме. Монитор должен следить за тем, чтобы необходимые исправления, добавления или вычеркивания были сделаны, датированы, объяснены (если необходимо) и подписаны самим исследователем или уполномоченным им сотрудником (предоставление таких полномочий необходимо задокументировать);

п) контролировать своевременность и правильность предоставления отчетов о побочных явлениях согласно требованиям надлежащей клинической практики, протокола исследования, этического совета и спонсора;

р) следить за тем, чтобы исследователь вел необходимую документацию по исследованию;

с) указывать исследователю на нарушение протокола, стандартных операционных процедур, настоящих Правил, действующих нормативных требований, а также обеспечивает принятие надлежащих мер во избежание повторения обнаруженных нарушений.

156. Монитор соблюдает стандартные операционные и другие процедуры, установленные спонсором для мониторинга данного исследования.

157. Отчет монитора:

а) каждый визит на клиническую базу или переговоры/переписка с исследователем или его сотрудниками по вопросам проведения исследования сопровождается письменным отчетом, который необходимо

направить спонсору;

б) в отчете указывают дату, название медицинского учреждения, фамилию монитора, исследователя или другого лица, с которым велись переговоры/переписка;

в) отчет должен включать краткое описание объектов проверки, полученные результаты, выявленные недостатки и нарушения, выводы, описание принятых или планируемых мер и/или рекомендаций по устранению нарушений;

г) факт рассмотрения отчета и результаты последующего контроля по итогам мониторинга документально оформляются уполномоченным представителем спонсора.

18. Аудит

158. Задачей проводимого спонсором аудита является оценка соответствия проведения исследования протоколу, стандартным операционным процедурам, настоящим Правилам и действующим нормативным требованиям. Аудит является самостоятельной процедурой, не связанной с выполнением текущего мониторинга и контроля качества.

159. Для проведения аудита спонсор должен назначить лиц, не участвующих в проведении данного исследования и не зависимых от причастных к проведению этого исследования структур.

160. Спонсор обязан удостовериться в том, что аудиторы обладают достаточной квалификацией, т.е. подготовкой и опытом, для проведения аудита надлежащим образом. Квалификация аудитора должна быть документально подтверждена.

161. Спонсор должен гарантировать проведение аудита клинического исследования причастных структур в соответствии с письменными стандартными процедурами спонсора, определяющими объект аудита, метод и частоту проведения аудита, а также форму и содержание отчетов аудитора.

162. План проведения аудита и процедуры аудита должны зависеть от значимости данного исследования с точки зрения подачи регистрационной заявки в уполномоченный регуляторный орган, количества испытуемых, типа и сложности исследования, степени риска для испытуемых и выявленных в ходе исследования проблем.

163. Результаты аудита необходимо документально оформить.

164. Уполномоченному государственному органу Кыргызской Республики в области здравоохранения в сфере обращения лекарственных средств не обязательно регулярно запрашивать аудиторские отчеты, чтобы сохранить независимость и ценность функции аудита. Уполномоченный государственный орган Кыргызской Республики в области здравоохранения в сфере обращения лекарственных средств может изъявить желание ознакомиться с содержанием аудиторского отчета в случае выявления серьезных нарушений требований надлежащей клинической практики или в ходе судебных разбирательств.

165. В случаях, определенных законодательством Кыргызской

Республики, спонсор должен представить свидетельство о проведенном аудите.

19. Протокол клинического исследования и поправки к протоколу

166. Протокол клинического исследования включает в себя следующие разделы:

1) общие сведения:

- название исследования, код протокола, дата. В поправках к протоколу должны быть указаны их номера и даты;
- название спонсора и фамилия монитора, а также их адреса (если они отличаются);
- фамилия и должность лица, уполномоченного подписывать со стороны спонсора протокол и поправки к нему;
- фамилия, должность, адрес и номер телефона назначенного спонсором медицинского эксперта по данному исследованию;
- фамилия и должность исследователя (исследователей), ответственного за проведение исследования. Адрес и телефон клинической базы;
- фамилия, должность, адрес и номер телефона квалифицированного врача, несущего ответственность за принятие всех решений медицинского характера на клинической базе (если данное лицо не является исследователем);
- названия и адреса клинических лабораторий и других клинических и/или диагностических отделений и/или медицинских учреждений, участвующих в исследовании.

Однако информация, касающаяся клинических баз, может быть представлена на отдельных страницах протокола или в отдельном договоре. Кроме того, некоторые из представленных ниже разделов могут входить в состав других документов, на которые имеются ссылки в протоколе, например в брошюру исследователя;

2) обоснование исследования:

- название и описание исследуемого лекарственного препарата;
- резюме имеющих потенциально клиническую значимость результатов доклинических исследований, а также результатов клинических исследований, значимых для данного исследования;
- краткое описание известных и предполагаемых рисков и пользы для испытуемых, если таковые имеются;
- описание и обоснование способа введения, дозирования, схемы и длительности введения исследуемого лекарственного препарата;
- указание на то, что данное клиническое исследование будет проводиться с соблюдением протокола, настоящих Правил и действующих нормативных требований;
- характеристика популяции испытуемых;
- ссылки на публикации и другие источники информации, использованные при планировании и обосновании исследования;

3) цели и задачи исследования: подробное описание целей и задач исследования;

4) дизайн исследования - научная обоснованность исследования и достоверность полученных в исследовании данных существенно зависят от дизайна исследования. Описание дизайна исследования должно включать:

- указание основных и дополнительных (при наличии) исследуемых параметров, которые будут оцениваться в ходе исследования;
- описание вида/дизайна исследования (например, двойной слепой, плацебо-контролируемый метод, метод параллельных групп) и схематическое изображение дизайна, процедур и стадий исследования;
- описание мер, позволяющих снизить/избежать систематической ошибки, связанной с ходом исследований: рандомизация; применение слепого метода;
- описание исследуемого лекарственного препарата, его дозирования и схемы введения. Раздел также включает в себя описание лекарственной формы, упаковки и маркировки исследуемого лекарственного препарата;
- планируемая длительность участия испытуемых в исследовании, описание последовательности и продолжительности всех этапов исследования, включая период последующего наблюдения, (если предусмотрен);
- описание правил прекращения или критериев прерывания всего исследования, его части или участия отдельных испытуемых;
- процедуры учета исследуемого лекарственного препарата, включая плацебо и препарат сравнения (если предусмотрен);
- сохранение "слепоты" исследования и процедура раскрытия рандомизационных кодов;
- перечень всех данных, вносимых непосредственно в индивидуальную регистрационную форму испытуемого (т.е. не перенесенных из других документов или компьютерных файлов) и рассматриваемых в качестве первичных данных;

5) включение и исключение испытуемых:

- критерии включения испытуемых в исследование;
- критерии невключения испытуемых в исследование;
- критерии исключения испытуемых из исследования (т.е. критерии прекращения введения исследуемого лекарственного препарата/лечения в ходе испытания), а также процедуры, регламентирующие: обстоятельства и процедуры исключения испытуемого из исследования/прекращение введения исследуемого лекарственного препарата; перечень и сроки получения данных в отношении исключенных испытуемых; метод замены испытуемых; последующее наблюдение лиц, исключенных из испытания (или после досрочного прекращения введения исследуемого лекарственного препарата);

6) лечение испытуемых:

- для каждой группы испытуемых должны быть представлены сведения обо всех применяемых лекарственных препаратах, включая их названия, дозы, схемы, способы введения, периоды лечения, в том числе период последующего наблюдения испытуемых;
- способы лечения/препараты, которые протоколом разрешены к применению (включая неотложную терапию) или же их не разрешено

использовать до и/или во время исследования;

- процедуры проверки соблюдения испытуемым режима лечения;

7) оценка эффективности:

- перечень показателей эффективности;

- методы и сроки оценки, регистрации и статистической обработки показателей эффективности;

8) оценка безопасности:

- перечень показателей безопасности;

- методы и сроки оценки, регистрации и статистической обработки безопасности;

- требования к отчетности, процедуры регистрации и сообщения о побочных явлениях и интеркуррентных заболеваниях;

- вид и продолжительность наблюдения испытуемых после возникновения побочных явлений;

9) статистика:

- описание всех методов статистической обработки данных. Этапы исследования, на которых проводится промежуточный анализ;

- предполагаемое число испытуемых, включаемых в исследование. В случае многоцентрового клинического исследования число включаемых в исследование испытуемых указывается для каждой клинической базы отдельно. Обоснование размера выборки, включая рассуждения или вычисления, лежащие в основе определения статистической мощности исследования и клинической значимости различий;

- применяемый уровень значимости;

- критерии прекращения испытаний;

- процедуры регистрации отсутствующих, неанализируемых и фальсифицированных данных;

- процедуры сообщения о любых отклонениях от первоначального плана статистической обработки (все нарушения первоначального плана статистической обработки должны быть описаны и обоснованы в поправках к протоколу и/или окончательном отчете об исследовании);

- категории испытуемых, данные которых включаются в статистический анализ (например, все рандомизированные испытуемые, все испытуемые, получившие хотя бы один раз исследуемый препарат, или все испытуемые, удовлетворяющие специальным критериям включения в анализ);

10) прямой доступ к первичным данным/документации. Спонсор должен удостовериться, что в протоколе исследования или другом письменном соглашении есть указание на то, исследователь и (или) клиническая база будут предоставлять мониторам, аудиторам и представителям этического совета прямой доступ к первичным данным/документации;

11) контроль качества и обеспечение качества;

12) вопросы этического характера - описание этических аспектов данного клинического исследования;

13) сбор данных и ведение записей;

14) финансирование и страхование - обсуждение вопросов финансирования и страхования, если они не представлены в отдельном договоре;

15) публикации - обсуждение вопросов публикации данных по исследованию, если они не рассматриваются в отдельном договоре;

16) приложения.

20. Брошюра исследователя

167. Брошюра исследователя представляет собой реферативное изложение клинических и доклинических данных по исследуемому лекарственному препарату, которые имеют значение для его изучения на человеке. Задачей этого документа является предоставление исследователям и другим лицам, вовлеченным в проведение исследования, информации, способствующей наилучшему пониманию и соблюдению многих ключевых положений протокола исследования, таких, как доза лекарственного препарата, частота/периодичность и способ введения, а также процедура оценки безопасности изучаемого лекарственного препарата для испытуемых.

168. Брошюра исследователя также должна способствовать более глубокому пониманию аспектов оказания медицинской помощи испытуемым в ходе исследования. Информация должна быть изложена в лаконичной, доступной, объективной, взвешенной и лишенной рекламного оттенка форме, позволяющей клиницисту или потенциальному исследователю разобраться с ней и сформировать свое собственное непредвзятое мнение относительно целесообразности планируемого исследования, основанное на сопоставлении риска и пользы для испытуемых. По этой причине в составлении брошюры исследователя обычно принимает участие медицинский эксперт, однако ее содержание согласовывается со специалистами в дисциплинах, в рамках которых были получены приведенные в брошюре данные.

169. Настоящие Правила определяют минимальный объем информации, которая должна быть включена в брошюру исследователя, и предлагают последовательность ее изложения. Очевидно, что характер и объем доступной информации будут зависеть от стадии разработки исследуемого лекарственного препарата. Если исследуемый препарат находится в свободной продаже и большинству практикующих врачей хорошо известны его фармакологические свойства, брошюра исследователя может быть менее подробной. С согласия уполномоченного государственного органа Кыргызской Республики в области здравоохранения в сфере обращения лекарственных средств, вместо брошюры исследователя могут быть использованы стандартный информационный листок, инструкция по применению лекарственного средства или листок-вкладыш при условии, что они содержат современную, всестороннюю и достаточно подробную информацию обо всех свойствах исследуемого лекарственного препарата, знание которых могут оказаться важным для исследователя. Если разрешенный для медицинского применения лекарственный препарат изучается в связи с новым показанием, брошюра должна быть составлена с учетом нового применения.

170. Брошюра исследователя должна пересматриваться не реже одного раза в год и при необходимости исправляться и дополняться в

соответствии со стандартными процедурами спонсора. Пересмотр можно осуществлять и чаще в зависимости от стадии разработки лекарственного средства и по мере поступления новой значимой информации. Причем, согласно настоящим Правилам, новые данные могут быть настолько значимы, что с ними необходимо ознакомить исследователей, а также, возможно, и этический совет, до того, как эти данные будут включены в новую редакцию брошюры исследователя.

171. Как правило, спонсор несет ответственность за предоставление исследователю текущей редакции брошюры исследователя, а исследователь отвечает за ее предоставление в соответствующий этический совет. В том случае, если спонсором исследования является исследователь, то спонсор-исследователь должен рассмотреть возможность получения брошюры от изготовителя лекарственного средства. Если исследуемый лекарственный препарат предоставлен самим спонсором-исследователем, то он должен довести необходимую информацию до участвующих в проведении исследования сотрудников. В тех случаях, когда составление традиционной брошюры исследователя неосуществимо, в качестве альтернативы спонсор-исследователь должен предоставить в дополненном разделе протокола испытания "Обоснование исследования" необходимую информацию, основанную на последних данных.

172. В состав брошюры исследователя входят:

а) титульный лист. На титульном листе указываются название спонсора, идентификаторы каждого исследуемого лекарственного препарата (т.е. его код, химическое или утвержденное общепринятое (генерическое) название, а также торговое название, если это согласуется с желанием спонсора и не противоречит действующему законодательству Кыргызской Республики) и дата издания брошюры исследователя. Рекомендуется указывать номер данного издания брошюры исследователя, а также номер и дату предыдущей редакции;

б) гриф конфиденциальности. По желанию, спонсор может включить в брошюру исследователя уведомление исследователей/получателей документа о том, что брошюра исследователя должна рассматриваться как конфиденциальная информация, предназначенная исключительно для ознакомления и использования исследовательским коллективом и этическим советом.

173. Брошюра исследователя содержит следующие разделы, каждый из которых сопровождается списком использованной литературы:

а) содержание;

б) резюме; в этом разделе брошюры исследователя кратко (желательно не более чем на двух страницах) описываются наиболее значимые физические, химические, фармацевтические свойства лекарственного препарата, а также данные по его фармакологии, токсикологии, фармакокинетике, метаболизму и данные клинических исследований применительно к соответствующей стадии клинической разработки исследуемого лекарственного препарата;

в) введение; в кратком вводном разделе должно быть указано химическое название лекарственного препарата (а также общепринятое (генерическое) и торговое названия, если они зарегистрированы), все

активные ингредиенты, фармакологическая группа, к которой относится исследуемый препарат, и место, которое он может в ней занять (например, его преимущества), доводы в пользу дальнейшего изучения исследуемого лекарственного препарата, а также его потенциальные показания к профилактическому, терапевтическому или диагностическому применению. Кроме того, в данном разделе должен быть сформулирован общий подход к оценке исследуемого лекарственного препарата;

г) физические, химические и фармацевтические свойства и состав лекарственной формы; приводится описание субстанций исследуемого лекарственного препарата (включая химические и/или структурные формулы), а также краткая справка об их основных физических, химических и фармацевтических свойствах. Для соблюдения мер предосторожности в ходе клинического исследования указывается состав лекарственной формы, включая вспомогательные вещества, и обосновывается их использование, если это имеет клиническое значение. Также предоставляется инструкция по хранению и использованию лекарственной формы. Должно быть указано любое структурное сходство компонентов лекарственного средства с другими соединениями;

д) доклинические исследования; в введении в краткой форме следует представить результаты всех необходимых доклинических исследований фармакологических свойств, токсичности, фармакокинетики и биотрансформации исследуемого лекарственного препарата. В этом резюме следует привести описание использованных методов и результатов экспериментов и обсудить их клиническую значимость в отношении изучаемых лечебных и возможных неблагоприятных или непредвиденных эффектов у человека.

В зависимости от наличия/доступности данных указываются следующие сведения: вид экспериментальных животных; число и пол животных в каждой группе; единицы измерения дозы (например, миллиграмм/килограмм (мг/кг)); интервал между введениями; путь введения; длительность курса введения; информация по системному распределению; продолжительность наблюдения после окончания применения лекарственного средства; результаты, в том числе: характер фармакологических или частота токсических эффектов; выраженность фармакологических и степень тяжести токсических эффектов; скорость развития эффектов; обратимость эффектов; дозозависимость эффектов; продолжительность эффектов.

Для большей наглядности данные по возможности следует представлять в виде таблиц.

В последующих разделах обсуждаются наиболее важные результаты выполненных исследований, включая дозозависимость наблюдаемых эффектов, их экстраполяцию на человека, а также необходимость их подтверждения в клинических исследованиях. При наличии данных следует провести сравнение результатов исследований на одном и том же виде животных при использовании как эффективных, так и нетоксических доз лекарственного средства (т.е. определить терапевтический индекс). Следует указать, как эти данные

соотносятся с дозированием, планируемым для изучения на человеке. При проведении сравнений рекомендуется использовать концентрации препарата в крови/ткани, а не дозы, выраженные в мг/кг;

- доклиническая фармакология; приводится резюме фармакологических свойств исследуемого лекарственного препарата и, если это возможно, его основных метаболитов по результатам исследований на животных. В резюме должны входить результаты изучения потенциальной терапевтической активности (например, экспериментальные модели исследования эффективности, связывание с рецепторами и специфичность действия), а также тесты, направленные на оценку безопасности (например, специальные эксперименты для изучения фармакологических эффектов, выходящих за рамки предполагаемых терапевтических воздействий);

- фармакокинетика и метаболизм изучения лекарственного средства у животных; приводится краткая справка по фармакокинетике, биотрансформации и распределению исследуемого лекарственного препарата в тканях для всех видов животных, на которых проводились эксперименты. В этом разделе следует охарактеризовать всасывание, местную и системную биодоступность исследуемого лекарственного средства и его метаболитов, а также корреляцию этих параметров с результатами фармакологических и токсикологических исследований на животных;

- токсикология; в сжатой форме описываются токсические эффекты исследуемого лекарственного препарата, изученные на разных видах животных. Данные предоставляются по следующим типам исследований: токсичность при однократном введении; токсичность при многократном введении; канцерогенность; специальные исследования (например, местно-раздражающее и аллергизирующее действие); репродуктивная токсичность; генотоксичность (мутагенность);

е) клинические исследования.

Введение. В этом разделе подробно обсуждаются результаты исследований изучаемого лекарственного средства на человеке, включая данные по фармакокинетике, биотрансформации, фармакодинамике, дозозависимости эффектов, безопасности, эффективности и другим фармакологическим свойствам. По возможности должно быть дано краткое описание каждого завершенного клинического исследования. Должна быть представлена информация, полученная не только в результате клинических исследований исследуемого лекарственного препарата, но и из других источников, например, на основе обобщения пострегистрационного опыта его применения;

- фармакокинетика и биотрансформация у человека; информация по фармакокинетике исследуемого лекарственного препарата представляется в краткой форме по следующим разделам (в зависимости от наличия данных): фармакокинетика (включая биотрансформацию, всасывание, связывание с белками плазмы крови, распределение и элиминацию); биодоступность исследуемого лекарственного препарата (абсолютная, где это возможно, и/или относительная) с использованием определенной лекарственной формы в качестве сравнения; фармакокинетика у различных групп испытуемых (например,

зависимость от пола, возраста или нарушений функций органов); взаимодействия (например, лекарственные взаимодействия и влияние приема пищи); другие данные по фармакокинетике (например, результаты проведенных в рамках клинических испытаний фармакокинетических исследований на различных группах испытуемых);

- безопасность и эффективность; в краткой форме представляется информация по безопасности, фармакодинамике, эффективности и дозозависимости эффектов исследуемого лекарственного препарата (и его метаболитов, если это изучалось), полученная в ходе проведенных клинических исследований (на здоровых добровольцах и/или на больных). Приводится интерпретация этих данных. Если часть клинических исследований уже завершена, для более ясного восприятия данных рекомендуется представить сводные по всем испытаниям отчеты по эффективности и безопасности изучаемого лекарственного средства по отдельным показаниям у разных популяций испытуемых. Также целесообразно включить в этот раздел сводные таблицы побочных реакций на препарат по всем клиническим исследованиям для всех изученных показаний.

Следует обсудить существенные различия в характере/частоте развития побочных реакций на лекарственный препарат, как между различными показаниями, так и между различными популяциями испытуемых.

В брошюре исследователя должны обсуждаться возможные риски и побочные реакции на лекарственный препарат, которые можно ожидать, основываясь на накопленном опыте применения, как исследуемого лекарственного препарата, так и сходных с ним лекарственных средств. Должны быть также описаны меры предосторожности и рекомендуемые методы обследования, которые необходимо использовать при применении лекарственного средства с исследовательскими целями;

- пострегистрационный опыт; в брошюре исследователя должны быть указаны страны, в которых исследуемый лекарственный препарат уже имеется в продаже или был зарегистрирован. В обобщенном виде приводится вся важная информация, полученная в ходе пострегистрационного применения лекарственного препарата (например, состав и лекарственная форма, дозирование, способы введения и побочные реакции). Также в брошюре исследователя должны быть указаны страны, в которых заявителю было отказано в регистрации исследуемого лекарственного препарата или он был изъят из обращения;

ж) заключения и рекомендации для исследователя.

В этом разделе обсуждаются доклинические и клинические данные, и обобщается информация из разных источников по различным свойствам исследуемого лекарственного препарата. Таким образом, исследователю предоставляется наиболее информативная интерпретация существующих данных и делаются выводы о значимости этой информации для последующих клинических исследований.

Если это уместно, приводится обсуждение опубликованных отчетов по сходным лекарственным средствам. Это позволит исследователю быть готовым к возможным побочным реакциям на лекарственный препарат и

другим проблемам, которые могут возникнуть в ходе клинических исследований.

Основная цель данного раздела заключается в том, чтобы помочь исследователю получить четкое представление о возможных рисках и нежелательных реакциях, а также о специальных тестах, методах наблюдения и мерах предосторожности, которые могут понадобиться в ходе клинического исследования. Это представление должно быть основано на доступной информации о физических, химических, фармацевтических, фармакологических, токсикологических и клинических свойствах исследуемого лекарственного препарата. Клиническому исследователю также должны быть предоставлены рекомендации по диагностике и лечению при возможных передозировках и нежелательных реакциях на лекарственный препарат, основываясь на существующем клиническом опыте и фармакологических свойствах исследуемого лекарственного препарата.

21. Основные документы клинического исследования

174. Основными документами клинического исследования являются документы, которые вместе или по отдельности позволяют оценить качество проведения исследования полученных данных. Они демонстрируют соблюдение исследователем, спонсором и мониторами настоящих Правил.

Основные документы клинического исследования необходимы также для выполнения ряда других важных задач.

Своевременное размещение основных документов в архиве исследователя и (или) клинической базы в значительной мере способствует успешному проведению клинического исследования исследователем, помогает работе спонсора и мониторов. Эти документы обычно являются объектом независимого аудита со стороны спонсора и инспекции со стороны уполномоченного государственного органа Кыргызской Республики в области здравоохранения в сфере обращения лекарственных средств в ходе оценки соответствия проведения исследования всем предъявляемым требованиям и полноты собранных данных.

Ниже приводится минимальный перечень основных документов клинического испытания. Документы подразделяются на три категории в зависимости от того, на какой стадии клинического исследования они создаются:

1) перед началом клинической фазы исследования;

2) в ходе клинической фазы исследования;

3) после завершения или досрочного прекращения исследования.

Объясняются цели создания/хранения каждого документа и указывается, где документ должен храниться: в архиве спонсора и/или в архиве исследователя клинической базы. Допустимо объединение некоторых документов, если при этом отдельные документы могут быть легко идентифицированы.

Основной файл (мастер-файл) исследования должен быть создан в начале клинического исследования, как на клинической базе, так и в

офисе спонсора. Исследование можно считать официально завершенным только после того, как монитор проверит файлы исследователя и (или) клинической базы и спонсора и подтвердит наличие всех основных документов.

Любой или все документы, перечисленные в данном документе, могут быть затребованы спонсором для аудита и уполномоченным государственным органом Кыргызской Республики в области здравоохранения в сфере обращения лекарственных средств для инспекции, и это требование должно быть выполнено.

175. Перед началом клинической фазы исследования необходимо подготовить и разместить в файлах исследования (до его официального начала) следующие документы:

Название документа	Цель	Находится в файлах	
		исследо-вателя и (или) клини-ческой базы	спонсора
1. Брошюра исследователя	Документально подтвердить факт передачи исследователю всей необходимой и неустаревшей информации об исследуемом препарате	X	X
2. Подписанный протокол и поправки к нему (если таковые	Документально подтвердить факт утверждения спонсором и исследователем	X	X

	имеются), образец индивидуальной регистрационной формы (ИРФ)	протокола/поправок и ИРФ	
	3. Предоставляемые испытуемым материалы:		
	- форма информированного согласия (включая все необходимые разъяснительные материалы)	Документально подтвердить наличие формы информированного согласия	X
X	- другие письменные материалы	Документально подтвердить наличие подробной и доступной для понимания информации, которая будет предоставлена испытуемым для получения их согласия на основе полной осведомленности	X

	- объявления о наборе испытуемых (если используются)	Документально подтвердить адекватность мер, принимаемых для набора испытуемых, и отсутствие элемента принуждения	X	X
	4. Финансовые аспекты исследования	Документально подтвердить финансовое соглашение между спонсором и исследователем и (или) клинической базой	X	X
	5. Страховое обязательство (если требуется)	Документально подтвердить наличие подробной и доступной для понимания информации, которая будет предоставлена испытуемым для получения их согласия на основе полной осведомленности	X	X
	6. Подписанное соглашение между сторонами, например:	Документально подтвердить достигнутые соглашения		

	- исследователем и (или) клинической базой и спонсором		X
X			
	- исследователем и (или) клинической базой и контрактной исследовательской организацией		X
(если требуется)			
	- спонсором и контрактной исследовательской организацией		
X			
	- исследователем и (или) клинической базой и уполномоченным государственным органом Кыргызской Республики в области здравоохранения в сфере обращения лекарственных средств		X
X			

	(если требуется)		
	7. Датированное и документально оформленное утверждение/одобрение этическим советом следующих документов: - протокола и поправок к нему; - ИРФ (где необходимо) - формы информированного согласия; - других предоставляемых испытуемым материалов; - объявлений о наборе испытуемых (если имеются); - информации о выплатах испытуемым (если необходимо); - других документов,	Документальное подтверждение экспертизы исследования этическим советом и разрешения/одобрения на его проведение. Указывается дата и номер редакции документа	X

	утвержденных/одобренных документов этическим советом		
	8. Состав этического совета	Документально подтвердить соответствие состава этического совета требованиям GCP	X (если требуется)
	9. Уведомление регуляторных органов о намерении провести исследование или разрешение/утверждение ими протокола исследования	Документально подтвердить, что до начала исследования уполномоченный государственный орган Кыргызской Республики в области здравоохранения в сфере обращения лекарственных средств был извещен или было получено его разрешение/утверждение в соответствии с действующими нормативными требованиями	X (где требуется) (если требуется)
	10. Curriculum vitae	Документально подтвердить,	X X

	исследователя и субисследователей и/или другие документы, подтверждающие их квалификацию	что уровень квалификации исследователей достаточный для проведения исследования и/или надлежащего медицинского наблюдения за испытуемыми	
X	11. Нормальные значения/границы нормы для клинических/лабораторных/инструментальных тестов/исследований, предусмотренных протоколом	Документально оформить нормальные значения/границы нормы для этих тестов	X
X	12. Клинические/лабораторные/инструментальные тесты/исследования - сертификация или - аккредитация или - внутренний и/или внешний контроль качества	Документально подтвердить возможность качественного проведения тестов и достоверность получаемых результатов	X (где требуется)

	- другие методы верификации (если требуется)			
X	13. Образец этикетки на упаковке исследуемого лекарственного препарата	Документально подтвердить соблюдение регуляторных требований к маркировке исследуемого лекарственного препарата, включая инструкции для испытуемых		
X	14. Инструкция по обращению с исследуемым препаратом и необходимыми расходными материалами (если не включена в протокол или брошюру исследователя)	Документально подтвердить наличие инструкций по хранению, упаковке, расходованию и утилизации исследуемого лекарственного препарата и необходимых расходных материалов	X	
X	15. Транспортные накладные (почтовые квитанции) на поставку исследуемого препарата	Зарегистрировать даты и способ доставки, номера серий исследуемого препарата и необходимых	X	

	и необходимых расходных материалов	расходных материалов. Это позволяет вести учет номеров серий, оценить условия транспортировки, организовать учет препарата		
	16. Сертификат анализа полученного лекарственного препарата	Документально подтвердить подлинность, чистоту и количественное содержание активного вещества (дозировку) исследуемых средств		X
	17. Процедура раскрытия кода для исследований, проводимых слепым методом	Документально подтвердить наличие процедуры идентификации исследуемого лекарственного препарата в неотложных случаях без нарушения слепоты исследования для остальных испытуемых	X	X (третья сторона, если требуется)
	18. Рандомизационный список	Документально оформить процедуру рандомизации испытуемых	X	X (третья

сторона, если требуется)				
	19. Отчет монитора о предварительном визите	Документально подтвердить приемлемость клинической базы для целей исследования (документ может быть объединен с указанным в п.20)		X
	20. Отчет монитора о стартовом визите	Документально подтвердить факт ознакомления исследователя и его сотрудников с процедурами исследования (документ может быть объединен с указанным в п.19)	X	X

176. Во время клинической фазы исследования, в ходе исследования к вышеперечисленным документам добавляются новые документы в подтверждение того, что вся необходимая информация документально оформляется по мере ее поступления.

Название документа	Цель	Находится в файлах

			исследо-	
спонсора			вателя и	
			(или)	
			клини-	
			ческой	
			базы	
	1. Новая редакция брошюры исследователя	Документально подтвердить факт своевременного сообщения исследователю необходимой информации по мере ее поступления	X	X
	2. Новые редакции: - протокола/поправок и ИРФ; - формы информированного согласия; - предоставляемых испытуемым письменных материалов; - объявлений о наборе испытуемых (если используются)	Документально оформить новые редакции документов и подтвердить факт их вступления в силу	X	X

3. Датированное и документально оформленное утверждение/одобрение этическим советом следующих документов:	Документально подтвердить факт рассмотрения и утверждения/одобрения поправок и/или новых редакций	X	X
- поправок к протоколу; - новых редакций; - формы информированного согласия; - предоставляемых испытуемым письменных материалов; - объявлений о наборе испытуемых (если используется); - других утвержденных/одобренных документов; - результатов	Указывается номер новой редакции каждого документа и дата		

	периодического рассмотрения документации по исследованию (если проводилось)			
X	4. Разрешение/утверждение уполномоченного государственного органа Кыргызской Республики в области здравоохранения сфере обращения лекарственных средств или его уведомление (в зависимости от требований) относительно: - поправок к протоколу и других документов	Документально подтвердить соблюдение нормативных требований	X (если требуется)	
X	5. Научную биографию (curriculum vitae) нового исследователя и/или субисследователя	См. п.10 табл. 1	X	

	6. Пересмотр нормальных значений/границ нормы для клинических/лабораторных/инструментальных тестов/исследований, предусмотренных протоколом	Документально оформить пересмотр во время исследования нормальных значений/границ нормы для этих тестов (см. п.11 табл. 1)	X	X
	7. Изменения в клинических/лабораторных/инструментальных тестов/исследований: - сертификация или - аккредитация или - внутренний и/или внешний контроль качества; - другие методы верификации (если требуется)	Документально подтвердить достоверность тестов на протяжении всего исследования (см. п.12 табл. 1)	X (если требуется)	X

X	8. Транспортные накладные (почтовые квитанции) на поставку исследуемого препарата и необходимых расходных материалов	См. п.15 табл. 1	X	
X	9. Сертификаты анализа новых партий исследуемого лекарственного препарата	См. п.16 табл. 1		
X	10. Отчеты мониторов	Документально оформить визиты мониторов на клиническую базу и их результаты		
X	11. Переговоры/переписка, связанные с исследованием (помимо визитов): - переписка; - протоколы заседаний; - отчеты о телефонных	Документально оформить достигнутые договоренности и результаты обсуждения административных вопросов, нарушений протокола, вопросов проведения испытания и отчетности по	X	

переговорах	побочным явлениям		
12. Подписанные формы информированного согласия	Документально подтвердить получение согласия каждого испытуемого, датированного до начала исследования, в соответствии с требованиями протокола и GCP. Документально подтвердить разрешение на прямой доступ (см. п.3 табл. 1)	X	
13. Первичная документация	Документально подтвердить факт существования испытуемых и качество собранных данных. Включить в архив первичные документы, относящиеся к исследованию, лечению и анамнезу испытуемого	X	
14. Заполненные, датированные и подписанные	Документально оформить подтверждение исследователем или его	X (копия)	X (оригинал)

	индивидуальные регистрационные формы (ИРФ)	уполномоченным сотрудником подлинности данных, внесенных в ИРФ		
	15. Регистрация исправлений в ИРФ	Документально оформить все изменения/дополнения или исправления первоначальных записей в ИРФ	X (копия)	X (оригинал)
	16. Уведомление спонсора исследователем о серьезных побочных явлениях и предоставление соответствующих отчетов	Уведомление спонсора исследователем о серьезных побочных явлениях и предоставление соответствующих отчетов	X	X
	17. Уведомление уполномоченного государственного органа Кыргызской Республики в области здравоохранения в сфере обращения	Уведомление уполномоченного государственного органа Кыргызской Республики в области здравоохранения в сфере обращения лекарственных средств и этического совета	X (если требуется)	X

	лекарственных средств и этического совета исследователем и/или спонсором о непредвиденных серьезных побочных реакциях и другой информации по безопасности	исследователем и/или спонсором о непредвиденных серьезных побочных реакциях		
	18. Сообщение спонсором исследователю новой информации по безопасности		X	X
	19. Промежуточные или годовые отчеты, предоставляемые в этический совет, уполномоченному государственному органу Кыргызской Республики в области		X	X (если требуется)

	здравоохранения сфере обращения лекарственных средств		
	20. Журнал скрининга испытуемых	Документально оформить список испытуемых, прошедших скрининговое обследование до начала испытания	X (если требуется)
	21. Список идентификационных кодов испытуемых	Документально подтвердить наличие у исследователя и (или) клинической базы списка фамилий всех испытуемых и их индивидуальных кодов, позволяющего установить личность каждого испытуемого	X
	22. Журнал регистрации включенных в исследование испытуемых	Документально оформить факт включения испытуемых в хронологическом порядке с указанием их индивидуальных кодов	X

23. Учет исследуемого лекарственного препарата на клинической базе	Документально подтвердить факт использования исследуемого лекарственного препарата в соответствии с протоколом	X	X
24. Лист образцов подписей	Получить образцы подписей и инициалы всех лиц, уполномоченных вносить данные и/или исправления в ИРФ	X	X
25. Журнал учета хранящихся образцов биологических жидкостей/тканей (если имеются)	Указать местонахождение и маркировку образцов для проведения повторных анализов	X	X

177. После завершения или досрочного прекращения исследования все документы, перечисленные в пунктах 175 и 176 настоящих Правил, должны содержаться в файлах исследования вместе со следующими документами:

Название документа	Цель	Находится в файлах

			исследо-	
спонсора			вателя и	
			(или)	
			клини-	
			ческой	
			базы	
	1. Учет исследуемого лекарственного препарата на клинической базе	Документально подтвердить факт использования исследуемого препарата в соответствии с протоколом. Зарегистрировать результаты подсчета количества исследуемого лекарственного препарата, полученного клинической базой, выданного испытуемым, возвращенного ими и возвращенного спонсору	X	X
	2. Акт уничтожения исследуемого лекарственного препарата	Документально подтвердить факт уничтожения неиспользованного исследуемого препарата спонсором или на	X (если уничтожен на клиничес-	X

	клинической базе	кой базе)	
3. Итоговый список идентификационных кодов испытуемых	Установить личность испытуемых в случае необходимости последующего наблюдения. Список должен храниться с соблюдением требований конфиденциальности в течение оговоренного промежутка времени	X	
4. Сертификат аудиторской проверки (если имеется)	Документально подтвердить факт проведения аудита		X
5. Отчет монитора о завершающем визите	Документально подтвердить факт выполнения всех процедур завершения исследования и наличия копий основных документов в соответствующих файлах		X

	6. Информация о распределении испытуемых по группам и раскрытии кодов	Возвращается спонсору для регистрации имевших место случаев раскрытия кодов	X
	7. Итоговый отчет исследователя, предоставляемый в этический совет (если требуется) и уполномоченному государственному органу Кыргызской Республики в области здравоохранения в сфере обращения лекарственных средств (если необходимо)	Документально подтвердить факт завершения исследования	X
X	8. Отчет о клиническом исследовании	Документально оформить результаты исследования и их интерпретацию	X (если необхо-димо)

22. Отчет о клиническом испытании

178. Отчет о клиническом исследовании должен включать:

- основания, дающие право на проведение клинических исследований;
- дату начала и завершения клинических исследований;
- цель, задачи и вид исследования;
- критерии включения и исключения испытуемых;
- характеристику клинической группы испытуемых, отобранных для проведения клинических исследований;
- схему проведения лечения, сопутствующую терапию;
- описание критериев оценки клинической эффективности, переносимости, безопасности и методов статистической обработки результатов.

179. Результаты клинического изучения лекарственного препарата следует представлять в виде обобщающих таблиц (графиков) с соответствующей статистической обработкой и комментариев к ним.

180. Отчет должен содержать раздел, посвященный обсуждению полученных результатов, и заканчиваться выводами с рекомендациями исследователей о целесообразности медицинского применения и регистрации препарата.

181. К отчету прилагается документация по учету и расходу исследуемого лекарственного средства. Отчет подписывается руководителем клинической базы и скрепляется соответствующей печатью. Отчет направляется в уполномоченный государственный орган Кыргызской Республики в области здравоохранения в сфере обращения лекарственных средств для рассмотрения.

Приложение 4

ПРАВИЛА
надлежащей производственной практики (GMP)

1. Общие положения

1. Правила надлежащей производственной практики (GMP) (далее Правила) устанавливают основные положения к производству и контролю качества лекарственных средств, а также специальные требования к производству отдельных видов лекарственных средств (главы 11-23 настоящих Правил).

2. Настоящие Правила не распространяются на обеспечение промышленной безопасности, пожарной безопасности, взрывобезопасности, химической безопасности и безопасности других видов при производстве лекарственных средств, требования к которым приведены в других нормативных документах.

2. Управление качеством

§1. Принципы

3. Предприятие-производитель обязан производить лекарственные средства таким образом, чтобы они соответствовали своему назначению, установленные требования выполнялись, и при этом пациенты не подвергались риску из-за нарушения требований по безопасности, качеству или эффективности. Задача достижения такого уровня качества возлагает высокую ответственность на руководство компании и требует участия многих сотрудников из различных подразделений на всех уровнях компании, а также участия поставщиков и дистрибьюторов.

4. Для надежного обеспечения выполнения требований к качеству нужно тщательно разработать и правильно организовать систему обеспечения и контроля качества, включающую Правила производства лекарственных средств (GMP). Эта система должна быть полностью документирована, а ее эффективность должна контролироваться. Все ее составляющие следует обеспечить компетентным персоналом, соответствующими помещениями, оборудованием и пр.

5. Основные понятия обеспечения качества, Правил производства лекарственных средств и контроля качества взаимосвязаны. Ниже дается их описание для того, чтобы подчеркнуть их связь и особую важность в процессе производства и контроля лекарственных средств.

§2. Обеспечение качества

6. Обеспечение качества - всеобъемлющее понятие, охватывающее все вопросы, которые в отдельности или в целом влияют на качество продукции, что является результатом комплекса организационных мероприятий, предпринимаемых в целях гарантии качества лекарственных средств. Поэтому в комплекс организационных мероприятий по обеспечению качества входят Правила производства лекарственных средств (GMP), а также другие вопросы, выходящие за рамки данных Правил.

Система обеспечения качества при производстве лекарственных средств должна гарантировать выполнение того, что:

а) лекарственные средства разработаны с учетом всех требований Правил надлежащего производства лекарственных средств - Good Manufacturing Practice (GMP) и Правил надлежащей лабораторной практики - Good Laboratory Practice (GLP);

б) на все операции по производству и контролю составлена четкая документация в соответствии с требованиями GMP;

в) ответственность и полномочия четко определены;

г) выполняются мероприятия по производству, поставке и использованию надлежащего исходного сырья и упаковочных материалов;

д) проводится контроль промежуточной продукции и технологического процесса, а также валидация;

е) готовая продукция произведена и проверена в соответствии с установленными процедурами;

ж) лекарственные средства не будут проданы и не будут

поставлены потребителю до тех пор, пока уполномоченное лицо не удостоверит, что каждая серия продукции была произведена и проконтролирована в соответствии с установленными требованиями на производство и любыми другими предписаниями в отношении производства, контроля и выпуска лекарственных средств;

з) осуществлены комплексные мероприятия, гарантирующие, насколько это возможно, что качество лекарственных средств поддерживается в течение всего срока годности при их хранении, распространении и последующем обращении;

и) существует процедура по проведению самоинспекции и/или аудита качества, по которой регулярно оценивают эффективность и пригодность системы обеспечения качества.

§3. Правила производства лекарственных средств (GMP)

7. Настоящие Правила являются частью Системы обеспечения качества, которые гарантируют, что продукция постоянно производится и контролируется в соответствии с требованиями стандартов качества, соответствующим своему назначению, а также в соответствии с требованиями регистрационного досье (регламента) или спецификации на эту продукцию.

8. Настоящие Правила относятся как к производству, так и к контролю качества. Они содержат следующие основные требования:

1) все производственные процессы должны быть четко регламентированы и периодически пересматриваться с учетом накопленного опыта; кроме того, должно быть продемонстрировано, что лекарственные средства производятся с постоянным заданным качеством и в соответствии со спецификациями;

2) критические стадии производственных процессов и существенные изменения в технологии должны быть валидированы;

3) обеспечиваются все необходимые условия для выполнения требований GMP, включая:

- аттестованный и обученный персонал;
- соответствующие помещения и площади;
- соответствующее оборудование и системы его обслуживания;
- соответствующие материалы, первичные упаковки и этикетки;
- утвержденные процедуры и инструкции;
- соответствующие условия хранения и транспортирования;

4) инструкции и процедуры должны быть изложены в форме предписаний ясно и однозначно, они должны быть конкретно применимы к имеющимся в наличии средствам;

5) персонал должен быть обучен правильному выполнению инструкций и процедур;

6) в процессе производства должны составляться протоколы рукописным способом и/или с использованием технических средств, которые документально подтверждают, что действительно проведены все предусмотренные инструкциями и процедурами технологические стадии, а также что количество и качество полученной продукции соответствует запланированным нормам. Любые существенные отклонения

должны полностью протоколироваться и расследоваться;

7) все производственные протоколы, включая документацию по реализации продукции, должны позволять прослеживать всю историю каждой серии продукции и храниться в полном объеме и в доступной форме;

8) процесс реализации (оптовой продажи) продукции должен сводить к минимуму любой риск снижения ее качества;

9) должна быть в наличии система отзыва любой серии продукции из продажи или поставки;

10) рекламации на качество продукции должны тщательно рассматриваться, причины ухудшения качества должны расследоваться и приниматься соответствующие меры как в отношении несоответствующей продукции, так и по предотвращению повторения подобных случаев.

§4. Контроль качества

9. Контроль качества - часть GMP, которая связана с отбором проб, спецификациями и проведением испытаний, а также с процедурами организации, документирования и выдачи разрешения на выпуск продукции, которые гарантируют, что действительно проведены все необходимые и соответствующие испытания и что исходное сырье и материалы не будут разрешены для использования, а готовая продукция не будет допущена к реализации до тех пор, пока их качество не будет признано удовлетворительным.

10. К системе контроля качества предъявляются следующие основные требования:

1) наличие необходимых средств и условий, обученный персонал и утвержденные процедуры по отбору проб, контролю и проведению испытаний исходных и упаковочных материалов, промежуточной, нерасфасованной и готовой продукции, а, при необходимости, по контролю окружающей среды в целях выполнения требований GMP;

2) отбор проб исходного сырья, упаковочных материалов, промежуточной, нерасфасованной и готовой продукции осуществляется подготовленным персоналом и в соответствии с методами, утвержденными отделом контроля качества;

3) методы испытаний валидируются;

4) составляются протоколы (рукописным способом и/или с применением технических средств), документально подтверждающие, что действительно проводятся все необходимые мероприятия по отбору проб, контролю и испытаниям. Любые отклонения протоколируются и расследуются в полном объеме;

5) готовая продукция должна содержать действующие вещества, соответствующие регистрационному досье по качественному и количественному составу, она имеет требуемую чистоту, вложена в надлежащие упаковки и правильно промаркирована;

6) оформляются протоколы контроля и испытаний исходного сырья и материалов, промежуточной, нерасфасованной и готовой продукции, проводится их анализ и сравнение со спецификацией. Оценка продукции включает в себя изучение всей необходимой производственной

документации и анализ отклонений от установленных процедур;

7) невозможность получения разрешения на продажу или поставку любой серии продукции до тех пор, пока уполномоченное лицо не удостоверит ее соответствие регистрационному досье;

8) сохраняется достаточное количество контрольных образцов исходных материалов и продукции для обеспечения возможности их проверки в процессе хранения (при необходимости). Образцы продукции хранятся в своей окончательной упаковке за исключением случаев больших упаковок.

3. Персонал

§1. Принципы и общие положения

11. Организация и функционирование системы обеспечения качества и надлежащая организация производства лекарственных средств зависят от людей. Для этого необходимо иметь достаточное количество квалифицированного персонала для выполнения тех задач, за которые производитель несет ответственность. Индивидуальные должностные обязанности должны быть документированы и четко поняты всеми сотрудниками. Весь персонал должен знать относящиеся к их деятельности принципы GMP и пройти первичное и последующее обучение, в том числе по правилам личной гигиены.

12. Производитель должен иметь необходимое количество сотрудников, обладающих требуемой квалификацией и практическим опытом работы. Обязанности, возлагаемые на отдельных сотрудников, не должны быть чрезмерными, чтобы исключить риск снижения качества продукции.

13. Предприятие должно иметь четкую организационную структуру. Служебные обязанности руководящих сотрудников должны быть изложены в письменных должностных инструкциях, и эти лица должны иметь соответствующие полномочия для выполнения своих служебных обязанностей. Полномочия этих лиц могут быть переданы их официально назначенным заместителям, имеющим достаточную квалификацию. Круг обязанностей персонала должен охватывать все требования GMP, однако не должно быть необоснованного дублирования сфер ответственности.

§2. Ключевой персонал

14. К ключевому персоналу относятся руководитель производства, руководитель отдела контроля качества, кроме того уполномоченное лицо (лица), если руководитель производства и/или руководитель отдела контроля качества не отвечает за обязанности, предусмотренные для уполномоченного лица. Обычно на ключевые должности назначаются сотрудники, занятые на предприятии полный рабочий день. Руководители производства и отдела контроля качества должны быть независимы друг от друга. В больших компаниях часть функций, перечисленных в пунктах 17-19 настоящих Правил, при необходимости, передаются другим сотрудникам.

15. Уполномоченное лицо имеет следующие служебные обязанности:

1) для лекарственных средств, выпущенных в Кыргызской Республике, уполномоченное лицо должно гарантировать, что каждая серия была произведена и проверена в соответствии с требованиями нормативной документации и регистрационного досье;

2) для лекарственных средств, выпущенных вне Кыргызской Республики, уполномоченное лицо должно гарантировать, что импортируемая серия прошла в установленном порядке проверку, предусмотренную соответствующим нормативным документом;

3) при выполнении операций и перед выдачей разрешения на продажу или поставку уполномоченное лицо должно документально оформить соответствие каждой серии продукции условиям соответствующего нормативного документа.

16. Уполномоченное(ые) лицо(а) должно(ы) постоянно находиться в распоряжении предприятия-производителя для выполнения своих служебных обязанностей. Обязанности этого лица могут быть переданы только другому уполномоченному лицу.

17. Обязанности руководителя производства заключаются, как правило, в следующем:

1) обеспечивать производство и хранение продукции в соответствии с утвержденной документацией для достижения заданного качества;

2) утверждать инструкции, связанные с производственным процессом, и обеспечивать их строгое выполнение;

3) обеспечивать рассмотрение и подписание всех производственных протоколов уполномоченным лицом до передачи их в отдел контроля качества;

4) контролировать состояние помещений и оборудования своего отдела;

5) обеспечивать проведение соответствующих валидаций;

6) обеспечивать проведение необходимого первичного и последующего обучения персонала своего подразделения в соответствии с необходимостью.

18. Обязанности руководителя отдела контроля качества заключаются, как правило, в следующем:

1) одобрять или отклонять исходные и упаковочные материалы, промежуточную, нерасфасованную и готовую продукции;

2) оценивать протоколы серий;

3) обеспечивать проведение всех необходимых испытаний;

4) утверждать спецификации, инструкции по отбору проб, методики испытаний и других процедур по контролю качества;

5) утверждать кандидатуры аналитиков, работающих по контракту, и осуществлять за ними контроль;

6) контролировать состояние помещений и оборудования своего отдела;

7) обеспечивать проведение соответствующих валидаций;

8) обеспечивать проведение необходимого первичного и последующего обучения персонала своего подразделения в соответствии с необходимостью.

Другие обязанности сотрудников отдела контроля качества изложены в главе 7 настоящих правил.

19. Руководители производства и отдела контроля качества, как правило, имеют ряд совместных обязанностей, относящихся к обеспечению качества продукции. Эти обязанности с учетом национальных норм и правил могут включать следующее:

1) согласование письменных процедур и иных документов, включая внесение изменений;

2) мониторинг за окружающей средой на производстве;

3) контроль производственной гигиены;

4) валидация процессов;

5) обучение персонала;

6) одобрение поставщиков исходного сырья и материалов и надзор за ними;

7) утверждение производителей, работающих по контракту, и надзор за ними;

8) определение условий хранения исходного сырья, материалов и продукции, а также надзор за их соблюдением;

9) хранение протоколов;

10) постоянный контроль за соблюдением требований GMP;

11) проведение инспекций, расследований и отбора проб с целью выявления факторов, способных повлиять на качество продукции.

§3. Обучение

20. Производитель должен обеспечить обучение персонала, обязанности которых связаны с пребыванием в производственных помещениях или контрольных лабораториях (включая технический, обслуживающий персонал и лиц, производящих уборку), и других сотрудников, деятельность которых может повлиять на качество продукции.

21. Кроме основного обучения по теории и практике GMP вновь принятые сотрудники должны пройти обучение в соответствии с их должностными обязанностями. Следует организовать непрерывное обучение персонала, периодически оценивая его практическую эффективность. Должны быть разработаны программы обучения, согласованные или утвержденные руководителями производства или отдела контроля качества, в зависимости от тематики обучения. Протоколы обучения следует сохранять.

22. Персонал, работающий в зонах, в которых загрязнение представляет опасность, например, в чистых зонах или в зонах, где работают с сильнодействующими, токсичными, инфицирующими или сенсибилизирующими веществами, должны пройти специальное обучение.

23. Посетители и/или необученные сотрудники, как правило, не должны допускаться в зоны, связанные с производством и контролем качества. Если этого избежать нельзя, то они должны быть предварительно проинструктированы, в частности, по правилам личной гигиены и использованию защитной одежды. Необходимо организовать тщательный контроль за этими лицами.

24. Во время обучения следует подробно разъяснять концепцию обеспечения качества, принимая все меры для ее полного усвоения и дальнейшего внедрения.

§4. Гигиена персонала

25. На предприятии должны быть разработаны детальные правила соблюдения личной гигиены персоналом, адаптированные к особенностям конкретного производства. Правила должны включать процедуры, регламентирующие требования к состоянию здоровья, соблюдению гигиены и порядка ношения одежды персоналом. Процедуры должны быть усвоены и четко соблюдаться всеми сотрудниками, обязанности которых связаны с пребыванием в производственных помещениях и помещениях контроля качества. Руководство предприятия должно внедрять правила гигиены персонала и широко их обсуждать во время обучения.

26. Каждый поступающий на работу должен пройти медицинский осмотр. Предприятие несет ответственность за наличие инструкций, которые гарантируют получение информации о любых показателях состояния здоровья сотрудников, способных оказать влияние на качество продукции. После первоначального осмотра сотрудники должны проходить периодический медицинский осмотр, а также в тех случаях, когда это связано с производственной необходимостью или состоянием их здоровья.

27. Следует принять меры, исключающие, насколько это возможно, допуск к производству лекарственных средств лиц с инфекционными заболеваниями и имеющими раны на открытых участках тела.

28. Любое лицо, входящее в производственные помещения, должно носить защитную одежду, соответствующую проводимой в данном помещении работе.

29. В производственных и складских зонах запрещены курение, прием пищи или питье, жевание резинки, а также хранение пищевых продуктов, напитков, табачных изделий и личных лекарственных средств. В целом, должна быть запрещена любая деятельность, нарушающая правила гигиены в производственных помещениях, а также в любых других местах, где она может отрицательно повлиять на качество продукции.

30. Необходимо избегать непосредственного контакта между руками оператора и открытой продукцией, а также любыми деталями оборудования, контактирующими с продукцией.

31. Персонал должен быть обучен правилам применения средств для мытья рук.

4. Помещения и оборудование

§1. Принципы

32. Место расположения, проект, строительство, монтаж, оснащение и обслуживание помещений и оборудования должно соответствовать выполняемым работам. Их расположение и конструкция

должны сводить к минимуму риск ошибок и позволять проводить эффективную уборку и обслуживание с целью предотвращения перекрестного загрязнения, появления пыли или грязи, или, в общем случае, любого вредного влияния на качество продукции.

§2. Помещения

33. Окружающая среда производственных помещений, с учетом мер по защите условий производства, должна обеспечивать минимальный риск загрязнения исходного сырья, материалов и продукции.

34. Эксплуатация помещений должна выполняться с соблюдением мер предосторожности, причем техническое обслуживание и ремонт не должны подвергать опасности качество продукции. Очистка и дезинфекция помещений должны выполняться в соответствии с подробными письменными процедурами.

35. Освещение, температурный и влажностной режимы и вентиляция должны соответствовать назначению помещения и не оказывать прямого или косвенного отрицательного влияния ни на лекарственные средства во время их изготовления и хранения, ни на точность работы оборудования.

36. Помещения должны быть спроектированы и оснащены таким образом, чтобы обеспечить максимальную защиту от проникновения насекомых или животных.

37. Должны быть приняты все необходимые меры, предотвращающие вход в помещения посторонних лиц. Зоны производства, хранения и контроля качества не должны использоваться как проходные для персонала, который в них не работает.

38. Для изготовления определенных лекарственных средств, таких как сенсибилизирующие вещества (например, пенициллины), или биологические препараты (например, из живых микроорганизмов), должны быть специальные и изолированные технические средства (помещения, оборудование, средства обслуживания и др.) для сведения к минимуму риска серьезной опасности для здоровья потребителей вследствие перекрестного загрязнения. Производство некоторых антибиотиков, гормонов, цитотоксинов, сильнодействующих лекарственных средств и продукция немедицинского назначения не должны осуществляться с использованием одних и тех же технических средств. В исключительных случаях для такой продукции может быть применен принцип эшелонного производства, с помощью одних и тех же технических средств, если приняты особые меры предосторожности и проведена необходимая валидация. В помещениях, используемых для производства лекарственных средств, не допускается производство ядов технического назначения, таких, как пестициды и гербициды.

39. Планировочные решения помещений должны соответствовать логической последовательности производственных операций и требованиям к чистоте.

40. Чтобы свести к минимуму риск перепутывания различных лекарственных средств или их компонентов, избежать перекрестной контаминации и минимизировать риск пропуска или неправильного

осуществления любого этапа при производстве или контроле, должно быть соответствующее рабочее пространство и пространство для хранения в процессе производства.

41. Там, где исходные и первичные упаковочные материалы, промежуточная или нерасфасованная продукция подвергаются воздействию окружающей среды, внутренние поверхности (стены, пол и потолок) должны быть гладкими, без щелей на стыках, трещин и других повреждений; легко и эффективно очищаться и при необходимости дезинфицироваться; от них не должны отделяться частицы.

42. Трубопроводы, осветительные приборы, вентиляционные установки и другие системы должны конструироваться и размещаться таким образом, чтобы не создавать углублений, затрудняющих очистку. По возможности, их обслуживание должно осуществляться вне производственных зон.

43. Трубопроводы для стоков должны иметь соответствующий размер и быть оборудованы трапами, предотвращающими обратный поток. По возможности, следует избегать открытых сливных желобов, а там, где они необходимы, их следует делать неглубокими для удобства очистки и дезинфекции.

44. В производственных зонах необходимо обеспечить эффективную систему вентиляции, оборудованную устройствами контроля параметров воздуха (включающими контроль температуры, а при необходимости, влажности и фильтрации), соответствующую производимой продукции, выполняемым операциям и окружающей среде.

45. Взвешивание исходных материалов, как правило, должно проводиться в отдельных специально приспособленных для этого помещениях.

46. В тех случаях, когда производственные операции приводят к образованию пыли (например, при отборе проб, взвешивании, смешении, производственных операциях и упаковке сухих продуктов), необходимо предусмотреть меры по предотвращению перекрестного загрязнения и обеспечению проведения очистки.

47. Помещения для упаковки лекарственных средств должны быть соответствующим образом спроектированы и расположены так, чтобы избежать путаницы или перекрестного загрязнения.

48. Производственные помещения должны быть хорошо освещены, особенно там, где проводится визуальный операционный контроль.

49. Контроль в процессе производства можно проводить в зоне производства, если это не угрожает качеству продукции.

50. Зоны складирования должны быть достаточно вместительными, чтобы обеспечить упорядоченное хранение различных категорий материалов и продукции: исходного сырья и упаковочных материалов, промежуточной, нерасфасованной и готовой продукции, а также препаратов находящихся в карантине, разрешенных для выпуска, отбракованных, возвращенных или отозванных.

51. Зоны складирования должны быть спроектированы или приспособлены с учетом обеспечения надлежащих условий хранения. В частности, они должны быть чистыми и сухими, в них должен поддерживаться требуемый температурный режим. Там, где необходимы

специальные условия хранения (температура, влажность и т.п.), такие условия должны обеспечиваться, проверяться и контролироваться.

52. В зонах приемки и выдачи должна быть обеспечена защита материалов и продукции от воздействия погодных условий. Зоны приемки должны быть спроектированы и оборудованы так, чтобы упаковки с поступающим сырьем и материалами перед складированием можно было очищать от грязи.

53. Там, где режим карантина обеспечивается хранением продукции в раздельных зонах, эти зоны должны быть четко обозначены, и доступ в них разрешен только лицам, имеющим на это право. Любая другая система, заменяющая физический карантин, должна обеспечивать эквивалентную безопасность.

54. Обычно, должна существовать отдельная зона для отбора проб исходных материалов. Если отбор проб производится в складской зоне, необходимо обеспечить меры против загрязнения или перекрестного загрязнения.

55. Для хранения отбракованных, отозванных или возвращенных материалов, исходного сырья и продукции следует организовать отдельные зоны.

56. Сильнодействующие вещества и препараты должны храниться в безопасных и охраняемых помещениях.

57. Следует обратить особое внимание на обеспечение надежного и безопасного хранения печатных материалов в виду их ключевой роли в подтверждении идентичности лекарственных средств.

58. Как правило, лаборатории контроля качества должны быть отделены от производственных помещений. Это особенно важно для лабораторий по контролю биологических, микробиологических препаратов и радиоизотопов, которые также должны быть отделены и друг от друга.

59. Проект контрольных лабораторий должен соответствовать требованиям к выполняемым в них операциям. Они должны быть достаточно вместительными для того, чтобы избежать путаницы и перекрестного загрязнения. Необходимо предусмотреть достаточно места для хранения образцов и протоколов.

60. Для чувствительных приборов, нуждающихся в защите от электромагнитных полей, вибрации, повышенной влажности или других внешних факторов, могут быть использованы отдельные помещения.

61. В лабораториях, в которых работают со специфическими субстанциями, такими как биологические или радиоактивные образцы, предъявляются особые требования.

62. Комнаты для отдыха и приема пищи должны быть отделены от остальных помещений.

63. Необходимо, чтобы помещения для переодевания и хранения одежды, а также туалеты и душевые были легко доступны, их число и площадь должны соответствовать численности персонала. Туалеты не должны непосредственно сообщаться с производственными или складскими зонами.

64. Мастерские должны быть, по возможности, отделены от производственных помещений. Если запасные части и инструменты

хранятся в производственной зоне, они должны находиться в специальных для этого помещениях или местах.

65. Помещения для содержания животных должны быть изолированы от всех остальных зон, должны иметь отдельный вход и отдельные системы воздухоподготовки.

§3. Оборудование

66. Конструкция, монтаж и порядок технического обслуживания технологического оборудования должны соответствовать его назначению.

67. Работы по ремонту и техническому обслуживанию оборудования не должны оказывать влияния на качество продукции.

68. Конструкция производственного оборудования должна предусматривать удобство и тщательность его очистки. Операции по очистке оборудования должны выполняться в соответствии с подробными письменными процедурами, а оборудование должно содержаться в сухом и чистом состоянии.

69. Инвентарь и материалы для очистки не должны быть источниками загрязнения.

70. Оборудование должно быть установлено таким образом, чтобы предупредить любой риск ошибок и загрязнения.

71. Технологическое оборудование не должно представлять никакой опасности для продукции. Части технологического оборудования, соприкасающиеся с продукцией, не должны вступать с ней в реакцию, выделять или абсорбировать вещества в такой степени, чтобы это могло повлиять на качество продукции и представлять таким образом какую-либо опасность.

72. Точность и диапазон измерения весов и другого измерительного оборудования должны соответствовать производственным и контрольным операциям, для которых они предназначены.

73. Измерительные, регистрирующие, контрольные приборы и оборудование для взвешивания должны проходить калибровку и поверку через определенные интервалы времени по соответствующим методикам. Необходимо вести и сохранять протоколы таких испытаний.

74. Стационарно установленные трубопроводы должны иметь четкую маркировку с указанием проходящего по нему вещества и, если требуется, направления потока.

75. Трубопроводы для дистиллированной, деионизованной и при необходимости другой воды должны подвергаться санитарной обработке в соответствии с письменными процедурами, в которых подробно изложены уровни микробиологического загрязнения и требуемые корректирующие мероприятия.

76. Неисправное оборудование, по возможности, должно быть удалено из зоны производства и контроля качества или, по крайней мере, четко промаркировано как таковое.

5. Документация

§1. Принципы и общие требования

77. Надлежащая документация является важной частью системы обеспечения качества. Документация, написанная четким языком, предотвращает ошибки, вызываемые устным общением, и позволяет проследить историю производства конкретной серии продукции. Спецификации, промышленные регламенты, инструкции, процедуры и протоколы серии не должны содержать ошибок и должны быть в наличии в письменном виде. Особое значение имеет четкость составления документов.

78. Спецификации (Specifications) подробно описывают требования, которым должны соответствовать используемые или получаемые при производстве продукты и материалы. Они служат основой для оценки качества.

79. Промышленные регламенты, технологические инструкции и инструкции по упаковке (Manufacturing Formulae, Processing and Packaging Instructions) содержат сведения о всем используемом исходном сырье и устанавливают все технологические процессы и операции по производству и упаковке продукции.

80. Процедуры (Procedures) дают указания по выполнению отдельных видов операций, например, по очистке, переодеванию, контролю окружающей среды, отбору проб, проведению испытаний, эксплуатации оборудования.

81. Протоколы (Records) документально подтверждают ход производства каждой серии продукции, включая реализацию, а также все факторы, имеющие отношение к качеству готовой продукции.

82. Документы должны тщательно разрабатываться, подготавливаться, пересматриваться и распространяться.

83. Документы должны быть утверждены, подписаны и датированы соответствующими и уполномоченными на это лицами.

84. Содержание документов должно исключать его двусмысленное толкование. Название, вид и назначение документа должны быть ясно изложены. Документ должен иметь логичную структуру, обеспечивающую простоту его проверки. Копии документов должны быть ясными и четкими.

Метод копирования с рабочих документов должен исключать возможность возникновения ошибок.

85. Документы должны регулярно пересматриваться и актуализироваться. После пересмотра документа следует принять меры по недопущению использования документов утративших силу.

86. Документация не должна быть рукописной; однако если в документы (например, формы) предусмотрено внесение данных, то это может быть сделано рукописным способом ясно и четко, так чтобы записи нельзя было стереть. Для внесения данных необходимо предусмотреть достаточно места.

87. При внесении любых изменений в документацию необходимо проставить дату и подпись, изменения должны вноситься так, чтобы мог быть прочитан исходный текст. При необходимости должна быть запротоколирована причина внесения изменений.

88. Протоколы должны составляться и комплектоваться одновременно с выполнением соответствующих действий таким образом, чтобы можно было проследить все существенные операции, касающиеся производства лекарственных средств. Протоколы должны храниться в течение, как минимум, одного года со дня окончания срока годности готовой продукции.

89. Запись данных может выполняться с использованием электронной техники, фотографий и других средств, обеспечивающих надежное хранение информации. При этом следует иметь подробные процедуры по использованию таких средств, точность записей должна верифицироваться. Если документация ведется электронным способом, то только уполномоченные на это лица могут вводить данные в компьютер или изменять их. Изменение и удаление данных должно протоколироваться.

90. Доступ к электронной базе данных должен ограничиваться системой паролей или другими средствами. Внесение особо важных данных должно контролироваться независимо. Если протоколы серии хранятся в электронном виде, то для защиты от потери информации должны создаваться резервные копии на магнитных носителях, микрофильмах, бумаге или иных надежных средствах. Особо важно, чтобы эти данные были легко доступны в период хранения.

§2. Обязательная документация

91. Спецификации составляются и утверждаются на исходные, упаковочные материалы и готовую продукцию. При необходимости также составляются спецификации на промежуточную и нерасфасованную продукцию.

92. Спецификации на исходные материалы, первичную упаковку или печатные материалы должны, по возможности, включать следующее:

1) описание сырья и материалов, включая:

- наименование и внутризаводской код;
- ссылку на фармакопейную статью (при ее наличии);
- наименование утвержденных поставщиков и, по возможности, первичного производителя материалов;
- образец печатных материалов;

2) указания по отбору проб и проведению испытаний, или ссылки на соответствующие процедуры;

3) количественные и качественные характеристики с указанием допустимых пределов;

4) условия хранения и меры предосторожности;

5) максимальный срок хранения до повторного контроля.

93. Спецификации на промежуточную или нерасфасованную продукцию составляются в тех случаях, если она поступает на предприятие или реализуется, или параметры промежуточной продукции используются при оценке качества готовой продукции. Эти спецификации должны быть аналогичны спецификациям на исходные материалы или на готовую продукцию, в зависимости от использования.

94. Спецификации на готовую продукцию должны включать:

1) наименование продукции и ее код (где это требуется);

2) состав препарата или ссылку на него;

3) описание лекарственной формы и данные об упаковке и маркировке;

4) указания по отбору проб и проведению испытаний, или ссылки на соответствующие процедуры;

5) количественные и качественные характеристики с указанием допустимых пределов;

6) условия хранения и особые меры предосторожности при обращении (где это требуется);

7) срок годности.

95. Для каждого продукта и каждого размера серии продукта должен быть разработан и формально утвержден промышленный регламент.

Промышленный регламент включает:

1) наименование продукта с ее кодом в соответствии со спецификацией;

2) описание лекарственной формы, ее дозировки и размера серии;

3) перечень всех используемых исходных материалов с указанием количества, наименование которых приводится в точном соответствии с принятой номенклатурой и указанием их кодов; следует указывать все вещества, которые могут преобразовываться в ходе технологического процесса;

4) ожидаемый выход готовой продукции с указанием допустимых пределов и промежуточные выходы (где это требуется).

96. Производственные инструкции должны содержать:

1) данные о месте ведения процесса и основном применяемом оборудовании;

2) методы по подготовке основного оборудования (например, очистки, сборки, калибровки, стерилизации) или ссылки на них;

3) подробное постадийное описание технологического процесса (например, контроля материалов, предварительной обработки, последовательности внесения материалов, время перемешивания, температуры);

4) описание всех видов контроля в процессе производства с указанием допустимых пределов;

5) условия хранения нерасфасованной продукции, включая требования к упаковке, маркировке, а также (при необходимости) специальные условия хранения;

6) все специальные меры предосторожности.

97. Для каждого препарата, размера и типа упаковки должны иметься официально утвержденные инструкции по упаковке. Как правило, они должны включать следующие сведения или ссылки на них:

1) наименование препарата;

2) описание его лекарственной формы и дозировки (если требуется);

3) количество препарата в окончательной упаковке, выраженное в штуках, массе или объеме;

4) полный перечень всех упаковочных материалов, необходимых для

серии продукции стандартного размера, включая количество, размер и тип упаковочного материала с указанием кода или номера, в соответствии с их спецификацией на каждый упаковочный материал;

5) образец или копию соответствующих печатных упаковочных материалов, на которых показано, куда ставить номер серии и срок годности продукции, если это необходимо;

6) специальные меры предосторожности, включая тщательную проверку оборудования и зоны упаковки, гарантирующие чистоту упаковочной линии перед началом работы;

7) описание процесса упаковки со всеми основными вспомогательными операциями и используемым оборудованием;

8) подробное описание контроля в процессе производства с инструкциями по отбору проб и указанием допустимых пределов.

98. Для каждой произведенной серии должен сохраняться протокол производства серии. Этот протокол должен основываться на соответствующих разделах промышленного регламента и производственных инструкций. Метод составления таких протоколов должен исключать ошибки при переписывании. Протокол должен иметь номер произведенной серии продукции.

99. Перед началом любого технологического процесса необходимо проверить и оформить протокол о том, что оборудование и рабочая зона очищены от предыдущей продукции, документации и материалов, не относящиеся к данному процессу, и что оборудование чистое и готово к эксплуатации.

100. В ходе технологического процесса, после каждого выполненного действия информация о нем протоколируется; по завершении операций протокол согласуется, датируется и подписывается лицом, ответственным за технологический процесс.

В протокол на серию продукции включается следующее:

1) наименование препарата;

2) дата и время начала и окончания основных промежуточных этапов и всего технологического процесса;

3) имя сотрудника, ответственного за выполнение каждой производственной стадии;

4) фамилия(и) оператора(ов), ответственного за основные стадии производства, а также, при необходимости, фамилии лиц, проверявших выполнение каждой из этих операций (например, взвешивания);

5) номер серии и/или номер анализа, а также фактическое количество взвешенных исходных материалов (включая номер серии и количество любого добавленного регенерированного или переработанного сырья);

6) основные технологические операции или их результаты, а также основное использованное оборудование;

7) протоколы контроля в процессе производства с указанием выполнявших их лиц и полученных результатов;

8) выход продукции, полученной на основных производственных стадиях;

9) описание любых отклонений от промышленного регламента и производственных инструкций за подписью ответственного лица.

101. Для каждой произведенной серии или части серии должен сохраняться протокол упаковки серии. Этот протокол должен основываться на соответствующих разделах инструкции по упаковке. Метод составления таких протоколов должен исключать ошибки при переписывании. Протокол должен содержать номер серии и количество продукта, подлежащего упаковке, а также номер серии и планируемое количество готовой продукции.

102. Перед началом любой упаковочной операции необходимо проверить и запротоколировать, что оборудование и рабочая зона очищены от предыдущей продукции, документации и материалов, не относящиеся к данному процессу, а само оборудование чистое и готово к эксплуатации.

103. В ходе процесса упаковки, после каждого выполненного действия информация о нем протоколируется; по завершении операций протокол согласуется, датируется и подписывается лицом, ответственным за процесс упаковки.

104. В протокол процесса упаковки серии продукции включается:

1) наименование продукции;

2) даты и время операций по упаковке;

3) фамилия лица, ответственного за упаковку;

4) фамилии упаковщиков для различных операций по упаковке;

5) протоколы проверки соответствия требованиям инструкций по упаковке, включая результаты контроля в процессе производства;

6) подробные сведения о выполнении операций по упаковке, включая ссылки на используемое оборудование и упаковочные линии;

7) по возможности, образцы печатных материалов, включая образцы с обозначением номера серии, срока годности и любой дополнительной информации;

8) подробное описание любых отклонений от промышленного регламента и производственных инструкций за подписью ответственного лица;

9) количество и код всех печатных материалов и нерасфасованной продукции, которые были выданы, использованы, уничтожены или возвращены на склад, а также количество полученной готовой продукции для подведения общего баланса.

§3. Процедуры и протоколы

105. Приемка каждой партии каждого вида исходного, первичного упаковочного и печатного упаковочного материалов ведется в соответствии с письменной процедурой. По результатам приемки составляется протокол.

106. Протоколы приемки должны включать:

1) наименование материала по накладной и по обозначению на упаковке;

2) внутризаводское наименование и/или код материала (если они отличаются от предыдущего подпункта);

3) дату приемки;

4) наименование поставщика и, по возможности, производителя;

5) номер серии производителя;

6) общее количество полученных материалов и число единиц упаковки;

7) номер серии, присвоенный после приемки;

8) замечания (например, о состоянии упаковки).

107. Следует разработать и утвердить процедуры по внутризаводской маркировке, карантину и хранению исходных, упаковочных и других материалов.

108. Следует разработать и утвердить процедуры по отбору проб, в которые включаются список лиц, уполномоченных на проведение этих операций, используемые методы и оборудование, количество отбираемого сырья и материалов, а также меры предосторожности, принимаемые во избежание загрязнения или любого ухудшения качества продукции (см. пункт 195 настоящих правил).

109. Следует разработать и утвердить процедуры по проведению испытаний сырья и продукции на различных этапах производства с указанием используемых методов и оборудования. Проведение испытаний оформляется протоколом в соответствии с пунктом 199 настоящих Правил.

110. Должны быть разработаны и утверждены процедуры, регламентирующие выдачу разрешений на реализацию и отбраковку сырьевых материалов и продукции, в частности, на выдачу разрешений на продажу готовой продукции уполномоченными лицами.

111. Необходимо составлять и хранить протоколы реализации каждой серии продукции для обеспечения возможности ее оперативного отзыва в случае необходимости в соответствии с главой 9 настоящих Правил.

112. Необходимо иметь процедуры и относящиеся к ним протоколы выполненных действий или сделанных заключений по:

- валидации;
- монтажу и калибровке оборудования;
- техническому обслуживанию, очистке и санитарной обработке;
- работе с персоналом, включая его обучение, обеспечение спецодеждой и соблюдение правил личной гигиены;
- контролю окружающей среды;
- борьбе с паразитами, насекомыми и животными;
- рекламациям;
- отзыву продукции;
- возврату продукции.

113. Следует разработать и утвердить ясные процедуры по эксплуатации основного производственного и аналитического оборудования.

114. Следует вести журналы для наиболее ответственного оборудования, в которые вносятся все работы по валидации, калибровке, обслуживанию, очистке или ремонту, с указанием даты и фамилии лиц, проводивших эти работы.

115. В журналах также следует регистрировать в хронологическом порядке использование основного или критического оборудования и производственных помещений, где обрабатывалась продукция.

6. Производство

§1. Принципы и общие требования

116. Технологические операции должны выполняться по четко установленным процедурам, в соответствии с настоящими Правилами в целях получения продукции требуемого качества и в соответствии с установленными требованиями на производство и регистрационным досье, которые к ним относятся.

117. Выполнение производственного процесса и его контроль должны осуществляться подготовленным персоналом.

118. Все операции с веществами, материалами и продукцией, такие как приемка, карантин, отбор проб, хранение, маркировка, подготовка, приготовление, упаковка и отгрузка должны выполняться согласно письменным процедурам и при необходимости протоколироваться.

119. Все поступающие вещества и материалы должны проверяться на соответствие заказу. Тару и упаковку, при необходимости, следует очищать и наносить на них соответствующую маркировку.

120. Факты повреждения тары и упаковки, которые могут оказать отрицательное влияние на качество исходных материалов, должны расследоваться, протоколироваться и о них следует сообщать в отдел контроля качества.

121. Получаемые материалы и готовая продукция немедленно, после поступления или производства должны быть помещены в карантин, организованный посредством раздельного хранения, или путем административных мероприятий, и содержаться в нем до получения разрешения на использование или отгрузку.

122. При поступлении на предприятие промежуточной и нерасфасованной продукции действуют те же правила, что и для исходных материалов.

123. Все вещества, материалы и продукция должны храниться в соответствующих условиях, определяемых производителем, а также в порядке, обеспечивающем физическое разделение серий и обращение продукции на складе.

124. Необходимо проводить контроль выхода продукции и количественное сопоставление его с данными промышленного регламента, чтобы гарантировать отсутствие отклонений за допустимые пределы.

125. Операции с различными продуктами не должны выполняться одновременно или последовательно в одном и том же помещении, если не обеспечено отсутствие риска перепутывания или перекрестного загрязнения.

126. На всех этапах производства необходимо защищать продукцию и материалы от микробиологического и других видов загрязнения.

127. При работе с сухими материалами и продуктами необходимо принять особые меры предосторожности по предотвращению образования и распространения пыли. В особенности это относится к работе с

сильнодействующими и сенсибилизирующими веществами.

128. В ходе выполнения всего технологического процесса все материалы, упаковки с нерасфасованной продукцией, основное оборудование, а, при необходимости, и помещения должны быть маркированы с указанием перерабатываемого материала или производимого продукта, его дозировкой (где необходимо) и номера серии. По возможности, следует указывать и наименование стадии технологического процесса.

129. Маркировка на упаковке, оборудовании или помещениях должна быть четкой, однозначной и выполняться в форме, установленной на предприятии. Рекомендуется использовать цвета для указания статуса (например: "карантин", "принято", "отбраковано", "чистое" и т.п.).

130. Необходимо контролировать, чтобы трубопроводы и другое оборудование, служащее для транспортирования продукции из одной зоны в другую, были соединены надлежащим образом.

131. Следует, насколько это, возможно, избегать отклонений от инструкций или процедур. Если все же такие отклонения имеют место, их допустимость должна быть в письменном виде одобрена компетентным лицом, с привлечением, при необходимости, отдела контроля качества.

132. Доступ в производственные помещения должен быть разрешен только уполномоченному на это персоналу.

133. Как правило, не допускается производство продукции немедицинского назначения в помещениях и на оборудовании, предназначенном для производства лекарственных средств.

§2. Предотвращение перекрестного загрязнения при производстве

134. Необходимо избегать возможности загрязнения исходных материалов или продуктов другими материалами или продуктами. Риск случайного перекрестного загрязнения в процессе производства возникает при неконтролируемом выделении пыли, газов, испарений, аэрозолей или микроорганизмов из материалов и продукции, а также от остаточных загрязнений на оборудовании и одежде людей. Степень риска зависит от типа загрязнения и продукта, подверженного загрязнению. К наиболее опасным загрязняющим веществам относятся сенсибилизирующие вещества, биологические препараты, содержащие живые микроорганизмы, некоторые гормоны, цитотоксины и другие сильнодействующие вещества. Загрязнение особенно опасно для препаратов, используемых для инъекций, а также для препаратов, предназначенных для приема в больших дозах и/или в течение продолжительного времени.

135. Предотвращению перекрестного загрязнения способствуют такие технические и организационные мероприятия как:

1) производство в выделенных зонах (обязательно для таких препаратов, как пенициллины, живые вакцины, бактериальные препараты из живых микроорганизмов и некоторые другие биологические препараты) или разделение циклов их производства во времени, с соответствующей уборкой помещения и оборудования между циклами;

2) организация воздушных шлюзов и вытяжных устройств;

3) снижение риска загрязнения, вызываемого рециркуляцией или повторным поступлением необработанного или недостаточно обработанного воздуха;

4) содержание защитной одежды в пределах зон производства продукции, создающей высокий риск перекрестного загрязнения;

5) использование высокоэффективных методов очистки и обработки, т.к. недостаточно эффективная очистка часто является причиной перекрестного загрязнения;

6) использование "замкнутых схем" производства;

7) контроль наличия остатков и маркировка оборудования с указанием статуса чистоты.

136. Необходимо периодически проверять эффективность мер по предотвращению перекрестного загрязнения в соответствии с утвержденными процедурами.

§3. Валидация

137. Валидационные исследования должны усиливать эффективность GMP и проводиться в соответствии с утвержденными процедурами. Результаты и заключения должны протоколироваться.

138. При утверждении нового промышленного регламента или способов производства необходимо продемонстрировать их пригодность для серийного производства. Должно быть продемонстрировано, что установленный процесс при использовании специфицированных материалов и оборудования позволяет постоянно производить продукцию требуемого качества.

139. Существенные изменения в технологии, включая любые изменения оборудования или веществ и материалов, способные повлиять на качество продукции и/или на воспроизводимость процесса, должны проходить валидацию.

140. Следует проводить ревалидацию производственных процессов и процедур с целью подтверждения того, что они по-прежнему обеспечивают достижение требуемых результатов.

§4. Исходные материалы

141. Закупка исходных материалов является ответственной операцией, которой должны заниматься сотрудники, располагающие подробными и полными сведениями о поставщиках.

142. Исходные материалы должны закупаться у утвержденных поставщиков и, по возможности, непосредственно у производителя. Также рекомендуется обсуждать с поставщиками требования спецификаций, установленные производителем на исходные материалы. Особенно полезно, когда поставщики и производитель обсуждают все аспекты, связанные с производством и контролем исходных материалов, включая работу с ними, маркировку, упаковку, а также процедуры предъявления рекламаций и отбраковки продукции.

143. В каждой поставке следует проверять целостность тары, упаковки и пломб, а также соответствие между данными в накладной и

маркировкой поставщика.

144. Если одна поставка исходных материалов состоит из нескольких серий, то каждую серию следует рассматривать как независимую в отношении отбора проб, проведения испытаний и получения разрешения на использование.

145. Исходные материалы, размещенные на складе, должны быть маркированы в соответствии с пунктом 129 настоящих Правил.

Маркировка должна включать, как минимум, следующую информацию:

- обозначение исходного продукта и, при необходимости, внутризаводской код;
- номер серии, присвоенный при приемке;
- при необходимости, статус материала (например, на карантине, на испытаниях, получено разрешение, брак);
- при необходимости, срок годности или дату, после которой необходим повторный контроль.

Если складское хозяйство полностью компьютеризировано, то не обязательно указывать всю эту информацию на маркировке.

146. Должны быть соответствующие процедуры, обеспечивающие контроль идентичности содержимого каждой упаковки с исходными материалами. Упаковки с нерасфасованной продукцией, из которых были отобраны пробы, должны иметь маркировку в соответствии с пунктом 195 настоящих Правил.

147. Следует использовать только те исходные материалы, которые допущены отделом контроля качества и срок хранения которых не истек.

148. Исходные материалы должны выдаваться только специально назначенными лицами в соответствии с письменной процедурой, чтобы гарантировать, что нужные сырьевые материалы взвешены и отмерены в чистую и правильно маркированную тару.

149. Следует выполнять независимую проверку каждого выданного вещества, его массы или объема. Результаты проверки должны быть оформлены документально.

150. Выданные для каждой серии сырьевые материалы должны храниться вместе и должны иметь четкую маркировку.

151. Перед началом любой технологической операции необходимо принять меры, гарантирующие, что производственная зона и оборудование являются чистыми и не содержат любых исходных материалов, продукции, остатки продукции или документацию, не относящиеся к данному процессу.

152. Промежуточная и нерасфасованная продукция должны храниться в соответствующих условиях.

153. Критические процессы должны быть валидированы.

154. Следует документально оформлять выполнение всех необходимых операций по контролю в процессе производства и контролю окружающей среды на производстве.

155. Следует регистрировать и расследовать все факты значительного отклонения выхода продукции от ожидаемого.

§5. Упаковочные материалы

156. Закупке, хранению и контролю первичных и печатных упаковочных материалов следует уделять такое же внимание, что и к исходному сырью.

157. Особое внимание следует уделять печатным материалам. Они должны храниться в безопасных условиях, исключающих доступ посторонних лиц. Разрезанные этикетки и другие разрозненные материалы должны храниться и транспортироваться раздельно в закрытой таре, исключающей их перепутывание. Разрешение на использование упаковочных материалов должно даваться только специально назначенными лицами, в соответствии с утвержденной документированной процедурой.

158. Каждой поставке или серии первичных или печатных упаковочных материалов должен быть присвоен свой номер или отличительный знак.

159. Просроченные или непригодные к использованию печатные или первичные упаковочные материалы должны уничтожаться с оформлением протокола.

§6. Операции по упаковке

160. При разработке порядка упаковки особое внимание следует уделять сведению к минимуму риска перекрестного загрязнения, перепутывания или подмены. Не допускается упаковка различных видов продукции в непосредственной близости, если отсутствует физическое разделение зон упаковки.

161. Перед началом упаковки необходимо убедиться, что рабочая зона, упаковочные линии, печатные машины и другое оборудование являются чистыми и не содержат никаких материалов, продукции или документации, относящихся к предшествующей работе, если они не используются в текущем процессе. Очистка линии упаковки продукции должна выполняться в соответствии с контрольным перечнем.

162. Наименование и номер серии упаковываемой продукции должны быть указаны на каждой линии или установке.

163. При поступлении на участок упаковки упаковочных материалов и продукции необходимо проверить их количество, идентичность и соответствие инструкциям по упаковке.

164. Первичная упаковка для наполнения должна быть чистой перед началом операции. Особое внимание следует уделять недопущению наличия стеклянных и металлических частиц.

165. Обычно маркировка должна выполняться как можно быстрее после наполнения и укупоривания продукции. Если это по каким-либо причинам невозможно, то следует принять необходимые меры против перепутывания продукции или ошибочной маркировки.

166. Правильность любой печатной операции (например, проставление кодов или срока годности), выполняемой как в процессе упаковки, так и вне его, должна тщательно контролироваться и оформляться документально.

Особое внимание уделяется маркировке вручную, которая должна

контролироваться через регулярные интервалы времени.

167. Особые меры предосторожности должны приниматься при использовании разрезанных этикеток, а также при нанесении печати вне линии упаковки. С целью предотвращения перепутывания печатного материала предпочтительнее использовать этикетки в рулоне, чем разрезанные этикетки.

168. Следует контролировать правильность работы электронных считывателей кодов, счетчиков этикеток и других подобных устройств.

169. Информация на упаковочных материалах, которая наносится путем печати или тиснения, должна быть отчетливой, устойчивой к действию света (выгоранию) и стиранию.

170. При контроле на линии при упаковке продукции следует проверять как минимум следующее:

1) общий вид упаковки;
2) комплектность упаковки;
3) использование надлежащей продукции и упаковочных материалов;
4) правильность нанесения печатных надписей;
5) правильность работы устройств контроля на линии.

Образцы продукции, взятые с упаковочной линии, не должны возвращаться обратно.

171. Продукция, при упаковке которой возникли непредвиденные обстоятельства, может быть опять возвращена в производство только после специальной проверки, проведения расследования и с разрешения уполномоченного на это персонала. В таких случаях должны составляться и сохраняться подробные протоколы.

172. Если произошло существенное и необычное расхождение между количеством нерасфасованной продукции, печатных упаковочных материалов и количеством единиц полученной готовой продукции, то должно быть проведено расследование и найдено удовлетворительное объяснение этого факта для того, чтобы было получено разрешение на реализацию данной продукции.

173. После завершения операций по упаковке все оставшиеся упаковочные материалы с нанесенным номером серии должны быть уничтожены, а факт уничтожения оформлен документально с составлением соответствующего протокола. Возврат на склад упаковочных материалов, на которых не проставлен номер серии, выполняется в соответствии с документированной процедурой.

§7. Готовая продукция

174. Готовая продукция должна содержаться под карантином до выдачи разрешения на ее реализацию в условиях, установленных производителем.

175. Порядок оценки качества готовой продукции и требования к документации, необходимой для получения разрешения на реализацию, приведены в главе 7 настоящих Правил.

176. После выдачи разрешения на реализацию готовая продукция хранится на складе готовой продукции в условиях, установленных производителем.

§8. Забракованные, восстановленные и возвращенные материалы

177. Забракованные материалы и продукция должны быть четко промаркированы, и храниться отдельно в зонах с ограниченным доступом. Они должны быть либо возвращены поставщику, либо, если это допустимо, переработаны или уничтожены. Любые предпринимаемые действия должны утверждаться и протоколироваться специально назначенным персоналом.

178. Переработка забракованной продукции допускается в исключительных случаях. Такая переработка разрешается только тогда, когда это не повлияет на качество готовой продукции, если выполняются все требования спецификаций и если она осуществляется в соответствии с утвержденной процедурой после оценки возможного риска. Переработка продукции должна оформляться документально.

179. Регенерация всей серии или части ранее произведенных серий продукции, качество которой соответствует требуемому, путем ее объединения с другой серией такой же продукции на определенном этапе производства, допускается только после предварительного утверждения соответствующими лицами. Такая регенерация выполняется по утвержденной процедуре после оценки возможного риска, включая влияние на срок годности серии. Все выполняемые при этом действия оформляются документально.

180. Необходимость дополнительного контроля готовой продукции, подвергнутой переработке, или продукта с которым был смешан регенерированный продукт, определяется отделом контроля качества.

181. Возвращенная с рынка продукция, контроль со стороны производителя над которой был утрачен, должна быть уничтожена, за исключением тех случаев, когда есть полная уверенность в том, что ее качество является удовлетворительным; решение о повторной продаже, перемаркировке или регенерации может быть принято только после критического анализа, проведенного отделом контроля качества в соответствии с письменной процедурой. При принятии такого решения необходимо учитывать характер продукции, ее предысторию, состояние, соблюдение специальных условий хранения и время, прошедшее с момента выпуска. При возникновении любых сомнений относительно качества продукции, ее повторное использование или повторный выпуск не допускается, хотя возможна основательная химическая переработка с целью регенерации активных ингредиентов. Все предпринимаемые действия должны тщательно протоколироваться.

7. Контроль качества

§1. Принципы и общие требования

182. Контроль качества имеет отношение к отбору проб, спецификациям и проведению испытаний, а также с организацией, документированием и процедурами выдачи разрешений на реализацию, которые гарантируют, что необходимые и относящиеся к делу испытания

проведены, и что исходное сырье и материалы не были разрешены для использования, а продукция к продаже и поставке прежде, чем их качество не было признано удовлетворительным. Контроль качества не ограничивается лабораторными операциями и должен быть включен в принятие любых решений, касающихся качества продукции. Независимость отдела контроля качества является основополагающим принципом обеспечения контроля качества (см. также главу 3 настоящих Правил).

183. Каждый производитель лекарственных средств должен иметь отдел контроля качества. Этот отдел должен быть независимым от других подразделений. Руководитель этого отдела должен иметь соответствующий опыт и квалификацию. В отдел контроля качества могут входить одна или несколько контрольных лабораторий. Отдел контроля качества должен быть обеспечен всеми необходимыми ресурсами, чтобы гарантировать, что все мероприятия по контролю качества проводятся эффективно и надежно.

184. Основные обязанности руководителя отдела контроля качества изложены в главе 3 настоящего приложения. Отдел контроля качества может иметь также и другие функции, в частности, по разработке, валидации и внедрению всех процедур по контролю качества, хранению контрольных образцов материалов и продукции, обеспечению правильности маркировки упаковок с материалами и продукцией, обеспечению контроля стабильности продукции, участию в расследовании рекламаций, касающихся качества продукции и т.п. Все эти функции должны выполняться в соответствии с письменными процедурами и, при необходимости, оформляться в виде протоколов.

185. При оценке качества готовой продукции должны рассматриваться все относящиеся к делу факторы, включая условия производства, результаты испытаний в процессе производства, анализ производственной документации (включая документацию на упаковку), соответствие спецификациям на готовую продукцию и проверку окончательной упаковки готовой продукции.

186. Сотрудники отдела контроля качества должны иметь доступ в производственные зоны для отбора проб и проведения исследований.

187. Помещения и оборудование контрольных лабораторий должны удовлетворять всем общим и специальным требованиям, предъявляемым к зонам контроля качества, приведенным в главе 4 настоящих Правил.

188. Персонал, помещения и оборудование лабораторий должны соответствовать задачам, определяемым содержанием и объемом производства. В отдельных случаях допускается использование сторонних лабораторий, при условии выполнения этими лабораториями требований, изложенных в главе 8 настоящих Правил, и внесения соответствующих записей в протоколы контроля качества.

§2. Документация

189. Ведение лабораторной документации должно соответствовать требованиям, изложенным в главе 5 настоящих Правил. Основное содержание этой документации относится к контролю качества и должна

быть в распоряжении отдела контроля качества. Документация включает в себя:

- спецификации;
- процедуры по отбору проб;
- процедуры и протоколы проведения испытаний (включая аналитические операционные листы и/или лабораторные журналы);
- аналитические листы и/или паспорта;
- результаты контроля окружающей среды, при необходимости;
- протоколы валидации аналитических методов (при необходимости);
- процедуры и протоколы калибровки приборов и обслуживания оборудования.

190. Вся документация по контролю качества, относящаяся к протоколам серий продукции, должна храниться в течение одного года после истечения срока годности серии и не менее пяти лет после получения сертификата на серию.

191. Для некоторых типов данных (например, результатов аналитических испытаний, выходов продукции, параметров окружающей среды и т.п.) рекомендуется, чтобы протоколы хранились в виде, позволяющем проводить оценку тенденций изменения параметров.

192. В дополнение к информации, являющейся частью протокола серий, должны сохраняться и быть легко доступны другие первичные данные, отраженные в таких документах, как рабочие лабораторные журналы и/или протоколы.

§3. Отбор проб

193. Отбор проб должен проводиться в соответствии с утвержденными письменными процедурами, содержащими:

- метод отбора проб;
- перечень используемого оборудования;
- количество отбираемых проб;
- в случае необходимости, инструкции по любому разделению отобранной пробы на части;
- тип и характеристики тары для отбора проб;
- маркировку тары с отобранными пробами;
- все специальные меры предосторожности, особенно касающиеся стерильных и вредных веществ;
- условия хранения;
- инструкции по очистке и хранению оборудования для отбора проб.

194. Отобранные контрольные образцы должны представлять репрезентативную выборку серии сырьевых материалов или препарата, из которой они отобраны. Могут также отбираться пробы, характеризующие критические стадии технологического процесса (например, его начала или окончания).

195. Тара с отобранными пробами должна быть промаркирована с указанием содержимого, номера серии, даты отбора пробы и упаковок, из которых эти пробы были отобраны.

196. Отобранные пробы каждой серии готовой продукции должны храниться в течение одного года после истечения срока годности. Готовая продукция должна, как правило, храниться в своей окончательной упаковке и при рекомендованных условиях. Образцы исходного сырья (кроме растворителей, газов и воды) должны храниться не менее двух лет после выдачи разрешения на реализацию продукции, если это позволяет их стабильность. Этот период может быть сокращен, если период их стабильности, указанный в соответствующих спецификациях, короче. При необходимости образцы исходного сырья следует сохранять столько же, сколько и соответствующую готовую продукцию. Контрольные образцы исходного сырья, материалов и продукции должны храниться в достаточном количестве для того, чтобы впоследствии мог быть проведен их полный повторный контроль.

§4. Проведение испытаний

197. Аналитические методы должны быть валидированы. Все операции по проведению испытаний должны выполняться в соответствии с утвержденными методами.

198. Полученные результаты испытаний должны оформляться документально и проверяться на соответствие информации, содержащейся в протоколах испытаний. Все вычисления должны тщательно проверяться.

199. Выполненные испытания следует протоколировать, а протоколы должны включать следующие данные:

1) наименование вещества (материала) или препарата и, при необходимости, лекарственной формы;

2) номер серии и, при необходимости, наименование производителя и/или поставщика;

3) ссылки на соответствующие спецификации и методики проведения испытаний;

4) результаты испытания, включая наблюдения и вычисления, а также ссылки на все сертификаты анализов;

5) даты проведения испытаний;

6) фамилии лиц, проводивших испытание;

7) фамилии лиц, проверивших проведение испытаний и результаты вычислений, при необходимости;

8) четкое заключение о выдаче разрешения или отбраковке продукции (или другого решения о статусе), а также даты и подписи ответственного лица.

200. Все операции по контролю в процессе производства, включая операции, выполняемые лицами, непосредственно работающими в производственных зонах, должны осуществляться в соответствии с методами, утвержденными отделом контроля качества, а их результаты оформляться документально.

201. Особое внимание следует уделять качеству лабораторных реактивов, мерной лабораторной посуды и титрованных растворов, стандартных образцов и питательных сред. Они должны готовиться в

соответствии с письменными процедурами.

202. Лабораторные реактивы, предназначенные для длительного использования, должны быть промаркированы с указанием даты приготовления и подписями приготовивших их лиц. На этикетке должен быть указан срок годности нестабильных реактивов и питательных сред, а также специфические условия их хранения. Кроме того, для титрованных растворов необходимо указывать дату последнего установления титра и соответствующий последний поправочный коэффициент.

203. При необходимости, на таре следует указывать дату получения каждого вещества, используемого для проведения испытаний (например, реактивов и стандартных образцов), с соответствующими инструкциями по их использованию и хранению. В некоторых случаях после получения или перед использованием реактива может быть необходимо проведение его испытания на подлинность и/или другого испытания.

204. Перед работой с животными, используемыми для проведения испытаний компонентов, материалов или препаратов, при необходимости они должны пройти карантин. Содержание и контроль животных должны быть такими, чтобы обеспечить их пригодность для использования в требуемых испытаниях. Животные должны быть промаркированы, а история их использования должна быть оформлена документально.

8. Контракты на производство продукции и проведение анализов

§1. Принципы и общие требования

205. Следует тщательно составлять, согласовывать и контролировать выполнение контрактов на производство и проведение анализов продукции во избежании разночтений, способных нанести ущерб качеству продукции или выполнению работ. Контракт между заказчиком и исполнителем должен составляться в письменной форме и содержать четко определенные обязанности каждой из сторон. Контракт должен четко устанавливать, каким образом уполномоченное лицо осуществляет свою деятельность и несет ответственность за выдачу разрешения на реализацию каждой серии продукции.

206. Контракт должен быть составлен в письменной форме и охватывать все производственные операции и/или виды анализов, выполняемых на основании этого контракта, а также любые технические мероприятия, проводимые в связи с ним.

207. Выполнение контракта на производство и/или проведение анализов, включая любые предложенные изменения технического или другого характера, должны находиться в соответствии с установленными требованиями на производство этой продукции.

§2. Заказчик

208. Заказчик несет ответственность за правильную оценку

способности исполнителя выполнить контракт надлежащим образом и за включение в контракт положений, обеспечивающих выполнение требований GMP согласно настоящим Правилам.

209. Заказчик должен обеспечить исполнителя всей информацией, необходимой для правильного выполнения всех предусмотренных контрактом работ в соответствии с законодательством Кыргызской Республики. Заказчик должен убедиться в том, что исполнитель обладает полной информацией относительно всех факторов, представляющих опасность для его помещений, оборудования, персонала, других материалов или других препаратов, связанных с выполнением контракта.

210. Заказчик должен убедиться, что вся готовая продукция и материалы, поставленные ему исполнителем, соответствуют их спецификациям или что разрешение на реализацию этой продукции было выдано уполномоченным лицом.

§3. Исполнитель

211. Исполнитель должен иметь соответствующие помещения, оборудование, знания, опыт и компетентный персонал для надлежащего выполнения контракта.

212. Исполнитель должен гарантировать пригодность для использования всех получаемых им материалов и продукции.

213. Исполнитель не должен перепоручать третьей стороне никаких работ, порученных ему по контракту, без предварительного рассмотрения и согласия заказчика. При заключении соглашения между исполнителем и третьей стороной должно быть гарантировано, что информация о производстве и проведении анализов будет доступна заказчику так же, как это предусмотрено между заказчиком и исполнителем.

214. Исполнитель должен воздерживаться от любых действий, которые могут оказать отрицательное влияние на качество продукции, произведенной и/или проанализированной в соответствии с контрактом.

§4. Контракт

215. Контракт заключается между заказчиком и исполнителем. В контракте указывается ответственность сторон за производство и контроль продукции. Технические аспекты контракта должны составляться компетентными лицами, обладающими соответствующими знаниями в области фармацевтической технологии, проведения анализов и правил GMP.

Все соглашения по производству и проведению анализов должны соответствовать требованиям, содержащимся в регистрационном досье, и быть согласованы обеими сторонами.

216. Контракт должен указывать, каким образом уполномоченное лицо, ответственное за выпуск серии продукции для продажи, гарантирует, что каждая серия продукции была изготовлена и проконтролирована в соответствии с установленными требованиями на

производство.

217. В контракте должны быть четко определены лица, ответственные за закупку, проведение испытаний и выдачу разрешения на использование материалов, производство, контроль качества, включая контроль в процессе производства, а также за отбор проб и проведение анализов. В случае заключения контракта на анализ продукции следует оговорить, будет ли исполнитель проводить отбор проб в помещениях производителя продукции.

218. Протоколы производства, анализов и реализации продукции, а также соответствующие контрольные образцы должны храниться у заказчика или быть ему доступными. В случае рекламаций или возможного дефекта качества все протоколы, относящиеся к оценке качества продукции, должны быть доступны заказчику и оговорены заказчиком в процедурах по отбраковке/отзыву продукции.

219. Контракт должен предусматривать право заказчика инспектировать производство исполнителя.

220. При заключении контракта на проведение анализов исполнитель должен понимать, что он будет инспектироваться надзорными органами.

9. Рекламации и отзыв продукции

§1. Принципы

221. Все рекламации и иная информация, касающаяся потенциально дефектной продукции, должны тщательно анализироваться в соответствии с письменными процедурами. Во избежание любых случайностей и в соответствии с установленным порядком на предприятии должна быть создана система, обеспечивающая, в случае необходимости, быстрый и эффективный отзыв с рынка дефектной или предположительно дефектной продукции, а именно если:

1) продукция оказалась опасной при обычных условиях применения;

2) продукция терапевтически неэффективна;

3) качественный и количественный состав продукции не соответствует указанному в регистрационном досье;

4) контроль готового лекарственного средства и/или ингредиентов и контроль промежуточных стадий производственного процесса не проводился или не выполнялись некоторые другие установленные требования на производство;

5) при всех других непредвиденных обстоятельствах.

§2. Рекламации

222. На предприятии должен быть назначен сотрудник, ответственный за рассмотрение рекламаций и за выбор принимаемых мер; в подчинении у этого сотрудника должно быть достаточное количество вспомогательного персонала. Если этот сотрудник не является уполномоченным лицом, то последнее должно быть осведомлено обо всех фактах рекламаций, расследованиях и отзыве продукции.

223. Действия по рассмотрению рекламаций на возможный дефект продукции и принятие решения об отзыве продукции должны быть изложены в письменных процедурах.

224. Следует обеспечить тщательность расследования и документальное оформление с описанием всех деталей любой претензии на качество продукции. К этой работе обычно привлекается лицо, ответственное за контроль качества продукции.

225. Если дефект качества обнаружен или подозревается в некой серии продукта, то следует принять решение о проверке других аналогичных серий. В частности проверке подлежат другие серии, которые могут содержать регенерированный продукт из дефектной серии.

226. Все решения и меры, принятые по любой рекламации, должны быть внесены в соответствующий протокол на серию продукции.

227. Протоколы рекламаций должны регулярно рассматриваться и анализироваться с целью выявления специфических и повторяющихся проблем, которые требуют особого внимания и могут повлечь отзыв продукции.

228. В случае, если вследствие возможного выпуска недоброкачественной продукции, ухудшения качества продукции или других серьезных проблем с качеством, производитель планирует какие-либо действия, направленные на их устранение, он обязан известить об этом компетентные государственные органы.

§3. Отзывы

229. На предприятии должен быть назначен сотрудник, ответственный за своевременный отзыв продукции с рынка, в подчинении у которого должно находиться достаточное количество персонала для проработки с необходимой срочностью всех аспектов отзывов. Как правило, это лицо должно быть независимо от служб, занимающихся продажами и маркетингом. Если этот сотрудник не является уполномоченным лицом, то последнее должно быть осведомлено обо всех действиях по отзыву продукции.

230. Порядок отзыва продукции должен быть регламентирован письменными процедурами, которые следует регулярно проверять и, при необходимости, пересматривать.

231. Отзыв продукции должен осуществляться быстро и в любое время.

232. Компетентные органы всех стран, куда могла быть направлена продукция, должны быть немедленно информированы о намерении отзыва продукции в связи с наличием или подозрением на дефекты ее качества.

233. Протоколы отгрузки продукции должны быть всегда доступны для лица (лиц), ответственного за отзыв продукции, и должны содержать достаточную информацию об оптовых покупателях и прямых заказчиках (адреса, номера телефонов/факсов как в рабочее так и в нерабочее время, номера серий и объемы поставок), включая поставки по экспорту и поставки образцов лекарственных средств.

234. Отозванная продукция должна быть промаркирована соответствующим образом и храниться в надежно изолированных зонах до принятия решения об ее дальнейшем использовании или утилизации.

235. Последовательность процедуры отзыва продукции должна быть оформлена документально. Должен быть выпущен окончательный отчет, содержащий баланс между количеством поставленной и отозванной продукции.

236. Следует регулярно анализировать эффективность мероприятий по отзыву продукции.

10. Самоинспекция

237. Самоинспекция должна проводиться с целью проверки выполнения на предприятии правил GMP и принятия необходимых корректирующих и предупреждающих мероприятий.

238. Вопросы, связанные с работой персонала, содержанием помещений, эксплуатацией оборудования, документацией, производством, контролем качества и отгрузкой лекарственных средств, мероприятия по работе с рекламациями и отзыву продукции, а также деятельность по самоинспектированию должны регулярно рассматриваться в соответствии с утвержденной программой с целью выполнения принципов обеспечения качества.

239. Самоинспекция должна осуществляться независимо и тщательно, специально назначенным лицом (лицами) из штата предприятия. Кроме того, может быть полезным проведение независимого аудита экспертами посторонних организаций.

240. Результаты проведения самоинспекций должны оформляться документально. Протоколы, составленные по результатам проведения самоинспекции, должны включать в себя все наблюдения и, при необходимости, корректирующие действия. Все действия, принимаемые по результатам самоинспекции, необходимо также оформлять документально.

11. Производство стерильных лекарственных средств

§1. Общие положения

241. К производству стерильных лекарственных средств предъявляются особые требования, направленные на сведение к минимуму риска контаминации микроорганизмами, частицами и пирогенами, что во многом зависит от опыта персонала, его подготовки и отношения к работе, особенно высокие требования предъявляются к обеспечению качества, подготовке и выполнению технологических процессов, которые должны быть тщательно отработаны и валидированы.

242. Контроль конечной стадии производства или контроль готовой продукции не может рассматриваться как единственное средство обеспечения стерильности или других показателей качества средства.

243. Настоящее приложение не устанавливает детальные методы

определения чистоты воздуха, поверхностей и тому подобное по количеству микроорганизмов и частиц.

244. Производство стерильных препаратов должно выполняться в чистых зонах, доступ в которые персонала и/или оборудования и материалов должен происходить через воздушные шлюзы. В чистых зонах должен поддерживаться уровень чистоты по соответствующему стандарту. Подаваемый воздух должен проходить через фильтры необходимой эффективности.

245. Различные операции по подготовке компонентов (первичной упаковки), приготовлению препаратов и наполнению должны осуществляться в раздельных зонах внутри чистого помещения.

246. Производственные процессы стерильных лекарственных средств делятся на две категории:

1) предусматривающие финишную стерилизацию, т.е. стерилизацию в герметичной первичной упаковке;

2) выполняемые в асептических условиях на одном или всех этапах производства.

247. Чистые зоны для производства стерильных средств классифицируются в соответствии с требуемыми характеристиками окружающей среды. Каждый производственный процесс требует определенного уровня чистоты окружающей среды в состоянии "эксплуатации" с тем, чтобы минимизировать риск контаминации средства или используемых материалов частицами или микроорганизмами. Для соответствия требуемым условиям в состоянии "эксплуатации" эти зоны должны проектироваться так, чтобы обеспечить достижение заданного класса чистоты воздуха в состоянии "покоя". Состояние "покоя" - состояние, в котором система чистого помещения полностью готова к функционированию, технологическое оборудование установлено и работает, но производственный персонал отсутствует. В состоянии "эксплуатации" система чистого помещения и производственное оборудование работают в установленном порядке с необходимым числом персонала.

248. Для производства стерильных лекарственных препаратов можно, как правило, выделить четыре класса зон:

1) класс А - локальные зоны для операций с высокой степенью риска, например, зоны наполнения, укупорки, вскрытия ампул и флаконов, осуществления соединений в асептических условиях. Как правило, такие производственные операции обеспечиваются рабочей зоной с ламинарным потоком воздуха. Системы ламинарного потока воздуха должны обеспечивать однородную скорость воздуха 0,45 м/с +- 20% (руководящая величина) в рабочем состоянии;

2) класс В - локальные зоны для асептической подготовки и подготовительных работ для зоны А;

3) классы С и D - чистые зоны для выполнения менее ответственных этапов производства стерильной продукции.

249. Классификация зон по аэрозольной контаминации воздуха частицами дана в таблице 1:

Таблица 1

Класс чистоты	Максимально допустимое число частиц в 1 куб.м воздуха, больше или равно (a)			
	в состоянии "покоя" (b)		в состоянии "эксплуатации" (b)	
	0,5 мкм (d)	5 мкм	0,5 мкм (d)	5 мкм
A	3500	1 (e)	3500	1 (e)
B (c)	3500	1 (e)	350000	2000
C (c)	350000	2000	3500000	20000
D (c)	3500000	20000	не определяется (f)	не определяется (f)

Примечание:

1) (a) обозначает, что концентрация частиц с размерами, равными или превышающими указанные значения, показанные в таблице, определяется с помощью дискретного счетчика аэрозольных частиц.

В зоне A следует предусматривать непрерывный контроль концентрации частиц. Рекомендуется предусматривать такой контроль концентрации частиц. Рекомендуется предусматривать такой контроль и в зоне B(*).

При текущем контроле зон A и B отбираются пробы общим объемом не менее 1 куб.м. Такой же объем пробы рекомендуется и для зоны C;

2) (b) обозначает, что уровень контаминации частицами, показанный в таблице для оснащенного состояния, должен достигаться

через 15-20 мин. (рекомендуемое значение времени восстановления) после завершения процесса при отсутствии персонала. Уровень контаминации частицами для зоны А в эксплуатируемом состоянии должен поддерживаться в зоне, непосредственно окружающей продукт, когда продукт или открытая упаковка имеют прямой контакт с окружающей средой.

Допускается, что в процессе наполнения не всегда может быть показано соответствие стандартам по частицам, поскольку сам продукт может выделять частицы или капельки;

3) (c) обозначает, что в зонах В, С и Д кратность воздухообмена должна определяться с учетом размеров помещения, находящегося в нем оборудования и персонала. Для зон А, В и С система подготовки воздуха должна иметь соответствующие фильтры (типа HEPA);

4) (d) обозначает значения максимально допустимого числа аэрозольных частиц, размерами 0,5 мкм и более в оснащенном и эксплуатируемом состояниях ориентировочно соответствуют классам чистоты по ГОСТ ИСО 14644-1;

5) (e) - предполагается, что в воздухе этих зон частицы с размерами 5 мкм и более должны отсутствовать. Поскольку невозможно статистически достоверно доказать полное отсутствие частиц, для этих случаев установлен предел - 1 частица/куб.м. Выполнение этого условия следует показать при валидации чистого помещения;

6) (f) - требования к этой зоне и допустимые пределы зависят от характера выполняемых в ней операций;

7) данные требования введены для стран ЕС в сентябре 2003 года. Для производств, выпускающих продукцию для внутреннего рынка, и для стран, не входящих в ЕС:

- непрерывный контроль концентрации частиц может быть заменен на периодический контроль через небольшие интервалы времени, например, перед началом смены и после ее окончания;

- вместо отбора пробы с общим объемом не менее 1 куб.м может быть использован метод последовательного отбора проб по ГОСТ ИСО 14644-1 "Чистые помещения и связанные с ними контролируемые среды. Часть 1. Классификация чистоты воздуха".

250. Примеры операций, которые нужно выполнять в зонах различных типов, даны в таблицах 2 и 3:

Таблица 2

Класс чистоты	Примеры операций для продукции, подлежащей стерилизации на завершающей стадии
А	Наполнение продуктом, когда риск чрезвычайно высок

C	Приготовление растворов, когда риск чрезвычайно высок. Фасование продукции
D	Приготовление растворов и компонентов (упаковки) для последующего фасования

Таблица 3

Класс чистоты	Примеры операций для асептической подготовки
A	Асептическая подготовка и наполнение
C	Приготовление растворов, подлежащих фильтрации
D	Работа с компонентами упаковки после мытья

251. Уровень контаминации частицами, показанный в таблице 1, для состояния "покоя", должен быть достигнут после завершения процесса по окончании короткого периода "очистки", в 15-20 минут (значение для руководства) при отсутствии персонала. Показанный в таблице уровень контаминации частицами для зоны класса А в состоянии "эксплуатации" должен поддерживаться в зоне, непосредственно окружающей продукт, в случае когда продукт или открытый контейнер подвергается воздействию окружающей среды.

252. Допускается, что в процессе наполнения не всегда возможно показать соответствие стандартам по частицам, поскольку сам продукт может выделять частицы или капельки.

253. Для обеспечения чистоты зон различных классов по частицам

и микробиологической чистоте в состоянии "эксплуатации" необходим контроль этих зон. В асептическом производстве следует регулярно проводить контроль чистоты зон с использованием седиментационного метода осаждения на пластины, отбора проб в объеме воздуха и на поверхностях (например, смывы и контактные пластины). Методы отбора проб, используемые в состоянии "эксплуатации", не должны вносить помехи в защиту зоны. Результаты контроля следует учитывать при рассмотрении документации на серию готового средства. После выполнения критических операций следует проводить микробиологический контроль поверхностей и персонала.

254. Следует также проводить дополнительный микробиологический контроль вне технологических операций, например, после валидации оборудования, выполнения очистки и дезинфекции.

255. Рекомендуемые пределы допустимой микробиологической контаминации чистых зон в состоянии "эксплуатации" даны в таблице 4.

Таблица 4

Рекомендуемые пределы микробиологической контаминации (a)				
Класс чистоты	В воздухе, КОЕ/куб.м	Седиментационное осаждение на пластину диаметром 90 мм, КОЕ за 4 часа (b)	Контактные пластины диаметром 55 мм, КОЕ/пластина	Отпечаток 5 пальцев в перчатке, КОЕ/перчатка
A	<1	<1	<1	<1
B	10	5	5	5

C	100	50	25	-
D	200	100	50	-

Примечание:

(a) - указаны средние значения;

(b) - индивидуальные контактные пластины могут экспонироваться менее чем в течение 4 часов.

256. Для показателей контаминации частицами и микроорганизмами, по результатам контроля (мониторинга), должны быть установлены пределы предупреждения и действия, а также должны быть предусмотрены корректирующие действия, в случае превышения этих пределов.

§2. Изолирующая технология

257. Применение изолирующей технологии с целью минимизации влияния человека на производственные зоны может привести к значительному снижению риска микробной контаминации продукции, производимой в асептических условиях, от окружающей среды.

258. Конструкция изолятора и оборудования окружающей среды должны быть выполнены так, чтобы в соответствующих зонах было достигнуто требуемое качество воздуха. При этом следует учитывать, в какой степени возможны утечки (повреждения), вызванные особенностями конструкции или материалов изолятора. Передаточные устройства могут быть разными: от конструкций с одинарной или двойной дверью до полностью герметизированных систем, предусматривающих проведение стерилизации.

259. Процесс передачи материалов внутрь и наружу изолятора является одним из наиболее сильных потенциальных источников контаминации. В целом пространство внутри изолятора является локальной зоной операций с высоким риском, хотя признается, что в рабочих зонах таких устройств может не быть ламинарного потока воздуха. Требования к чистоте в окружающем пространстве зависят от конструкции изолятора и его применения. Это пространство должно контролироваться и для асептического производства соответствовать, по крайней мере, классу D.

260. Эксплуатация изоляторов может быть начата только после соответствующей валидации. При проведении валидации должны быть учтены все критические факторы изолирующей технологии, например, качество воздуха внутри и снаружи изолятора, порядок проведения санитарной обработки изолятора, технологию передачи и целостность изолятора.

261. Следует установить порядок текущего контроля, который должен включать проведение тестов на утечку в изоляторе и системы перчатки/рукава.

§3. Технология выдувание-наполнение-герметизация

262. Устройство выдувание-наполнение-герметизация является оборудованием специальной конструкции, в котором в течение одного непрерывного технологического цикла из термопластичного гранулята формируются контейнеры, наполняются и затем герметизируются - все в пределах одного автоматического комплекса.

263. Оборудование - выдувание-наполнение-герметизация, используемое в асептическом производстве, которое обеспечено эффективным потоком воздуха зоны класса А, может быть установлено в окружающей среде, соответствующей по крайней мере классу С, при условии, что применено оснащение и одежда для персонала соответствующее зонам классов А и В.

Окружающая среда в состоянии "покоя" должна соответствовать требованиям как по жизнеспособным (микроорганизмам), так и по нежизнеспособным частицам, а в состоянии "эксплуатации" - только по жизнеспособным частицам (микроорганизмам).

264. Оборудование - выдувание-наполнение-герметизация, используемое в производстве средств, подлежащих стерилизации на завершающей стадии, должно устанавливаться в окружающей среде, соответствующей, по крайней мере, классу D.

При этом, учитывая специфику этой технологии, должно уделяться особое внимание:

- конструкции и пригодности оборудования;
- валидации и воспроизводимости процессов "очистка на месте" и "стерилизация на месте";
- окружающей среде, в которой установлено оборудование;
- обучению операторов и их одежде;
- доступу в критическую зону оборудования, включая любую сборку, в том числе и частей оборудования в асептических условиях до начала наполнения.

§4. Продукты, подлежащие финишной стерилизации

265. Подготовка компонентов и средств должна производиться, по крайней мере, в зоне класса D с тем, чтобы обеспечить достаточно низкий уровень риска контаминации микроорганизмами и частицами перед стадиями фильтрации и стерилизации. При существовании повышенного риска контаминации микроорганизмами подготовка должна производиться в окружающей среде класса С, например:

- продукт является хорошей питательной средой для микроорганизмов;
- должен храниться в течение длительного времени до стерилизации;
- его необходимо изготавливать в открытых сосудах.

266. Наполнение продукцией перед окончательной стерилизацией должно производиться по крайней мере в окружающей среде класса С.

В случае, когда продукт подвергается повышенному риску от окружающей среды, наполнение должно производиться в зоне класса А, имеющей окружающую среду по крайней мере класса С, например:

- если операции наполнения проходят медленно;
- контейнеры имеют широкое горло;
- контейнеры необходимо держать открытыми более нескольких секунд до герметизации.

267. Приготовление и фасовку мазей, кремов, суспензий и эмульсий перед стерилизацией на завершающей стадии, необходимо, как правило, осуществлять в окружающей среде класса С.

§5. Асептическое производство

268. После очистки компоненты должны находиться в окружающей среде, по крайней мере, класса D. Хранение стерильных исходных материалов и компонентов (если не предусмотрена стерилизация или фильтрация через фильтры, удерживающие микроорганизмы) в последующих стадиях процесса должно производиться в зоне класса А, которая находится в окружающей среде класса В.

269. Приготовление растворов, которые в течение технологического процесса подлежат стерилизующей фильтрации, должно производиться в окружающей среде класса С. Если фильтрация не предусмотрена, приготовление материалов и средств должно производиться в зоне класса А, которая находится в окружающей среде класса В.

270. Переработка и наполнение приготовленных в асептических условиях средств должно производиться в зоне А, находящейся в окружающей среде класса В.

271. Передача (транспортирование) частично закрытых контейнеров, как например, при лиофильной сушке, должна, до завершения укупорки, производиться либо в зоне А, находящейся в окружающей среде класса В, или в герметичных передаточных боксах в окружающей среде класса В.

272. Приготовление и наполнение стерильных мазей, кремов, суспензий и эмульсий должно производиться в зоне А, находящейся в окружающей среде класса В, когда продукт открыт и не подлежит последующей стерилизующей фильтрации.

§6. Персонал

273. В чистых зонах (это особенно важно в асептическом производстве) должно находиться минимальное число необходимого персонала. Инспекции и контрольные операции, насколько возможно, следует проводить вне чистых зон.

274. Весь персонал (включая занятый уборкой и техническим обслуживанием), работающий в таких зонах, должен проходить систематическое обучение, включающее требования настоящего

Регламента, а также положения надлежащего производства стерильной продукции, соблюдение личной гигиены и основы микробиологии. В случае, когда работникам, не прошедшим такого обучения, например, подрядчикам по строительству или техническому обслуживанию, необходимо войти в чистую зону, с ними следует провести соответствующий инструктаж и обеспечить над ними контроль.

275. Персонал, имеющий дело с материалами из тканей животных или культурами микроорганизмов, отличающимися от тех, что используются в текущем технологическом процессе, не должен входить в зоны стерильного производства без прохождения строгих и четко определенных подготовительных процедур.

276. Персонал должен строго соблюдать личную гигиену и чистоту. Персонал, занятый в производстве стерильных средств, должен быть проинструктирован о необходимости информирования о любых факторах, которые могут вызвать контаминацию микроорганизмами и частицами сверх допустимой нормы, как по их количеству, так и по разновидностям.

277. Следует проводить постоянный контроль за состоянием здоровья персонала. Решение о мерах в отношении персонала, который может быть подвержен повышенному микробному риску, должно приниматься уполномоченным на это ответственным лицом.

278. Персонал должен переодеваться и мыться в соответствии с письменными инструкциями, которые должны включать требования, предусматривающие сведение до минимума риска контаминации санитарной одежды, предназначенной для чистых зон, и контаминации чистых зон.

279. В чистых зонах нельзя носить ручные часы и ювелирные изделия, а также использовать косметику.

280. Одежда и ее качество должны соответствовать технологическому процессу и классу рабочей зоны. Ее нужно носить так, чтобы была обеспечена защита продукции от контаминации.

К одежде, предназначенной для зон различных классов, предъявляются следующие требования:

1) зона класса D:

волосы и борода (если она есть) должны быть покрыты; следует носить защитный костюм общего назначения, соответствующую обувь или бахилы, одеваемые поверх обуви. Должны быть приняты меры для предотвращения проникновения любого вида контаминации в чистую зону извне;

2) зона класса C:

волосы, борода и усы (если они есть) должны быть покрыты. Следует носить закрывающий все тело костюм (цельный или состоящий из двух частей), плотно облегающий запястья, с высоким воротником и соответствующую обувь или бахилы. Одежда и обувь не должны выделять ворс или частицы;

3) зоны класса A/B:

головной убор должен полностью закрывать волосы, бороду и усы (если они есть); его отвороты должны быть спрятаны под воротник костюма; следует носить маску, чтобы предотвратить распространение

капелек; следует носить стерилизованные соответствующим образом, не выделяющие частиц резиновые или пластиковые перчатки; стерилизованное или дезинфицированное покрытие на обувь; нижняя часть штанов должна быть спрятана внутрь бахил, а рукава одежды - в перчатки.

Защитная одежда не должна выделять ворса или частиц и должна удерживать частицы, отделяющиеся от тела.

281. Наружная одежда не должна попадать в комнаты переодевания, ведущие в зоны класса В и С. Каждый работник в зонах класса А/В должен быть обеспечен чистой стерильной (стерилизованной или обработанной адекватным образом) одеждой в каждую смену или, по крайней мере, один раз в день, если результаты контроля позволяют это. Во время работы перчатки следует регулярно дезинфицировать. Маски и перчатки следует менять, по крайней мере, каждую смену.

282. Одежда для чистой зоны должна очищаться и храниться таким образом, чтобы она не собирала контаминирующих веществ, которые могут от нее впоследствии отделиться. Операции по очистке и хранению технологической одежды должны проводится в соответствии с письменными инструкциями. Желательно иметь отдельные прачечные для такой одежды. Обработка, проводимая несоответствующим образом, повреждает волокна ткани и может увеличить риск отделения частиц.

§7. Помещения

283. Для того чтобы свести до минимума отделение и накопление частиц или микроорганизмов, обеспечить возможность многократного применения моющих и дезинфицирующих средств, все открытые поверхности в чистых зонах должны быть гладкими, непроницаемыми и не иметь трещин и изломов.

284. Для уменьшения накопления пыли и облегчения процедуры очистки, в помещениях не должно быть труднодоступных мест, не поддающихся очистке, должно быть как можно меньше выступов, полок, стеллажей и оборудования. Двери должны быть сконструированы так, чтобы не было труднодоступных для очистки мест; по этой же причине нежелательно использование раздвижных дверей.

285. Подвесные потолки должны быть герметизированы с целью предотвращения контаминации из пространства над ними.

286. Трубопроводы, воздуховоды и другое оборудование следует располагать так, чтобы не было труднодоступных мест, негерметизированных отверстий и поверхностей, труднодоступных для проведения их очистки.

287. В зонах классов А/В, используемых для асептического производства, запрещается устанавливать раковины и сточные трубы. В других зонах между оборудованием и раковинами (сточными трубами) должны быть воздушные промежутки. Стоки в чистых помещениях более низкого класса должны быть оборудованы сифонами или водными затворами, чтобы не допустить течения обратного потока.

288. Комнаты для переодевания должны проектироваться как воздушные шлюзы. В них должно быть обеспечено физическое разделение

различных этапов переодевания для того, чтобы свести до минимума риск контаминации технологической одежды частицами и микроорганизмами. В комнатах для переодевания должен быть обеспечен эффективный поток отфильтрованного воздуха. Последний этап комнаты переодевания должен иметь в состоянии "покоя" тот же класс, что и зона, в которую она ведет.

В некоторых случаях желательно иметь отдельные комнаты переодевания для входа и выхода в чистые зоны.

Оборудование для мытья рук, как правило, должно быть установлено только в начальных комнатах для переодевания.

289. Не допускается, чтобы обе двери воздушного шлюза были одновременно открыты. Должна быть предусмотрена система блокировки или система оповещения (визуальная или звуковая) с целью предотвращения открывания более чем одной двери одновременно.

290. Система обеспечения отфильтрованным воздухом должна поддерживать положительный перепад давления по отношению к окружающим зонам более низкого класса и соответствующий поток воздуха при всех условиях функционирования, а также эффективное обтекание воздухом контролируемой зоны. Соседние помещения различных классов должны иметь перепад давления 10-15 Па (значение для руководства). Особое внимание должно уделяться защите зон с большей степенью риска, то есть зон непосредственно окружающих открытый продукт или предметы, контактирующие с продуктом.

При работе с отдельными материалами, например, патогенными, высокотоксичными, радиоактивными, живыми вирусами и бактериями, необходимо предусмотреть специальные способы подготовки воздуха и обеспечения перепада давления. Для некоторых операций может потребоваться дезинфекция оборудования и обработка удаляемого воздуха.

291. Должно быть наглядно показано и удостоверено, что потоки воздуха не переносят частицы от человека, проводимых технологических операций или оборудования, выделяющего частицы, в зону более высокого риска для средства.

292. Должна быть установлена система аварийного оповещения при отказе оборудования по обеспечению и контролю за воздухом. Должны быть установлены индикаторы перепада давления между зонами, где этот перепад имеет важное значение. Значения перепада давления должны регулярно записываться или документироваться иным способом.

§8. Оборудование

293. Ленты конвейеров не должны проходить барьер между зонами классов А или В и рабочей зоной с меньшей чистотой воздуха, если только сама лента не подвергается непрерывной стерилизации (например, в туннеле стерилизации).

294. Проектировать и устанавливать оборудование, фитинги (места соединения) и зоны обслуживания следует, по мере возможности так, чтобы рабочие операции, техническое обслуживание и ремонт производились снаружи чистой зоны. Если требуется стерилизация, она

должна производиться после возможно более полной разборки оборудования.

295. Если при проведении технического обслуживания или ремонта оборудования, находящегося в чистой зоне, был нарушен уровень чистоты (стерильности), то перед возобновлением производства эта зона должна быть очищена, дезинфицирована и/или стерилизована соответствующим образом.

296. Оборудование для подготовки воды и системы по ее распределению должны быть сконструированы, построены, и их техническое обслуживание должно быть организовано так, чтобы было гарантировано надлежащее обеспечение водой нужного качества. Данное оборудование нельзя эксплуатировать сверх проектной мощности.

Вода для инъекций должна готовиться, храниться и распределяться так, чтобы был исключен рост микроорганизмов, например, за счет ее постоянной циркуляции при температуре более плюс 70 град. Цельсия.

297. Все оборудование, такое как стерилизаторы, системы подготовки и фильтрации воздуха, вентиляционные отверстия и газовые фильтры, системы обработки, подготовки, хранения и распределения воды должны подлежать валидации (квалификации) и плановому техническому обслуживанию. Их повторный ввод в действие должен быть санкционирован.

§9. Уборка и санитарная обработка

298. Санитарная обработка чистых помещений имеет очень важное значение. Чистые помещения должны тщательно очищаться в соответствии с письменной инструкцией. Если используются дезинфицирующие средства, то нужно применять несколько типов дезинфицирующих средств с их периодическими сменами. В чистых помещениях следует проводить регулярный контроль окружающей среды, с целью обнаружения устойчивых штаммов бактерий.

299. В чистых помещениях моющие и дезинфицирующие средства следует контролировать на микробиологическую чистоту. Растворы должны находиться в предварительно вымытых контейнерах и храниться только в течение определенного периода, если не предусмотрена их последующая стерилизация. Моющие и дезинфицирующие средства, применяемые в зонах классов А и В, должны быть стерильными перед использованием.

300. С целью уменьшения микробиологической контаминации в недоступных местах может использоваться газовая дезинфекция.

§10. Технологический процесс

301. На всех стадиях производства, включая стадии, предшествующие стерилизации, должны быть приняты меры по предупреждению контаминации.

302. Запрещается изготавливать и расфасовывать микробиологические препараты в зонах, используемых для производства других лекарственных средств; однако вакцины убитых микроорганизмов

или экстракты бактерий могут расфасовываться после их инактивации в тех же помещениях, что и другие стерильные лекарственные средства.

303. Валидация асептического процесса должна включать его моделирование с использованием питательной среды. Вид применяемой при этом питательной среды должен быть, как правило, эквивалентен дозировочной форме средства и быть способным поддерживать рост широкого спектра микроорганизмов. Контрольное моделирование процесса должно как можно ближе имитировать обычный процесс асептического производства и включать все критические стадии технологического процесса. Моделирование процесса должно повторяться через определенные интервалы времени, а также после любых существенных изменений в оборудовании или процессе.

Число первичных упаковок, заполняемых питательной средой, должно быть достаточным для достоверной оценки. Для малых партий число первичных упаковок с питательной средой должно быть, по крайней мере, равно размеру серии продукции. Уровень микробной контаминации должен быть менее 0,1% с доверительной вероятностью 0,95.

304. Необходимо обеспечить, чтобы процесс валидации ни в коем случае не вредил процессу производства (не повышал его риск).

305. Источники водоснабжения, оборудование для подготовки воды и подготовленную воду следует подвергать регулярному контролю на химическую и биологическую контаминацию и, в необходимых случаях, на эндотоксины. Должна быть организована система документирования результатов контроля и любых предпринимаемых действий.

306. В чистых зонах, особенно в течение процесса асептического производства, любая деятельность персонала должна быть сведена до минимума. Передвижения персонала должны подчиняться правилам и контролироваться, чтобы избежать выделения частиц и микроорганизмов из-за повышенной активности. Учитывая специфику технологической одежды, не следует допускать некомфортных высоких значений температуры и влажности окружающего воздуха.

307. Микробиологическая контаминация сырья и исходных материалов должна быть минимальной. Спецификации на них должны включать требования к допустимой микробиологической контаминации, когда на необходимость этого указывают результаты контроля.

308. Должно быть минимизировано использование в чистых зонах тары (контейнеров) и материалов, способных выделять волокна. Там, где это возможно, следует проводить операции контроля (измерения) с целью минимизации контаминации частицами готового средства.

309. Обращение с различными деталями, тарой и оборудованием после окончательной очистки и обработки должно быть таким, чтобы исключить их повторную контаминацию.

310. Интервалы времени между мойкой, сушкой и стерилизацией деталей, тары и оборудования, также как и между их стерилизацией и использованием, должны быть минимальными и иметь значение, соответствующее валидированным условиям хранения.

311. Должно быть минимальным время между началом приготовления раствора и его стерилизацией или фильтрацией через фильтры,

задерживающие микроорганизмы. Для каждого средства должно быть установлено максимально допустимое время, с учетом состава средства и установленного способа хранения.

312. Перед стерилизацией следует проводить микробиологический контроль. Должны быть установлены рабочие пределы контаминации непосредственно перед стерилизацией, которые определяются исходя из применяемого метода стерилизации. Там, где необходимо, проверяется отсутствие пирогенов. Все растворы, в особенности большие объемы инфузионных жидкостей, следует пропускать через фильтры, удерживающие микроорганизмы, по возможности, устанавливаемые непосредственно перед процессом наполнения.

313. Детали, контейнеры, оборудование и другие предметы, используемые в чистых зонах асептического производства, должны стерилизоваться и проходить в чистую зону через двусторонние стерилизаторы, герметично заделанные в стены, либо другим способом, обеспечивающим недопущения контаминации.

Негорючие газы, используемые для удаления раствора или для создания защитного слоя над продукцией, должны проходить через фильтры, задерживающие микроорганизмы.

314. Должна проводиться валидация любого нового технологического процесса. Валидация должна подтверждаться через определенные интервалы времени, основываясь на опыте работы, а также при любых значительных изменениях в технологическом процессе или оборудовании.

§11. Стерилизация

315. Все процессы стерилизации должны быть валидированы. Особое внимание должно уделяться случаям, когда применяемый метод стерилизации не является фармакопейным или когда применяемый метод используется для средства, не являющегося простым водным или масляным раствором. В таких случаях, где это возможно, должна применяться тепловая стерилизация. В любом случае, метод стерилизации должен соответствовать руководящим документам, относящимся к производству и реализации.

316. До принятия решения о применении какого-либо процесса стерилизации должна быть показана его пригодность для средства и эффективность в обеспечении требуемых условий стерилизации во всех частях каждого типа загрузки, с применением физических измерений или биологических индикаторов, где это предусмотрено. Соответствие процесса стерилизации требованиям должно подтверждаться через определенные интервалы времени, но не реже одного раза в год, а также после внесения любых существенных изменений в оборудование. Результаты всех действий должны документироваться.

317. Для обеспечения эффективной стерилизации весь объем материала должен подвергаться необходимой обработке. Технологический процесс должен быть построен таким образом, чтобы обеспечить выполнение этого требования.

318. Для всех процессов стерилизации должны быть разработаны и

валидированы модели загрузки.

319. Биологические индикаторы следует рассматривать в качестве дополнительного метода контроля стерилизации. Биологические индикаторы должны храниться и использоваться согласно инструкциям изготовителя, а качество их должно четко контролироваться.

При использовании биологических индикаторов должны применяться меры для того, чтобы избежать микробную контаминацию продукции из биологических индикаторов.

320. Должны быть установлены четкие методы разделения непростерилизованных средств и средств, прошедших стерилизацию. Каждая корзина, лоток или другая емкость для средства или компонентов должна иметь четкую этикетку с названием материала, номера серии и указанием, прошел он стерилизацию или нет. Для обозначения того, прошла ли серия (или часть серии) процесс стерилизации могут использоваться такие индикаторы, как автоклавная лента, но они не дают достоверного указания на то, что серия действительно стерильна.

321. Каждый цикл стерилизации должен документироваться. Документация должна быть утверждена как часть документации (протокола) на партию (серию) продукции.

§12. Тепловая стерилизация

322. Каждый цикл тепловой стерилизации должен документироваться на диаграмме время/температура с соответствующей длиной шкалы или при помощи другого предназначенного для этого оборудования с необходимой аккуратностью и точностью. Расположение датчиков температуры, используемых для контроля и/или записи, должно быть определено во время валидации и, где это возможно, проверено по другому независимому датчику температуры, расположенному в том же месте. Диаграмма или ее фотокопия должна составлять часть протокола серии.

323. Допускается использование химических и биологических индикаторов, но они не должны заменять физические измерения.

324. До начала отсчета времени стерилизации должно быть предусмотрено достаточное время, чтобы обеспечить достижение требуемой температуры во всем стерилизуемом объеме загруженных предметов. Это время должно определяться индивидуально для каждого типа стерилизуемой загрузки.

325. После завершения высокотемпературной фазы цикла тепловой стерилизации следует принять меры предосторожности, предотвращающие контаминацию простерилизованного объекта во время остывания (охлаждения). Следует стерилизовать любую охлаждающую жидкость или газ, контактирующие с продуктом, кроме случаев, когда возможность использования негерметичных упаковок исключена и приведены соответствующие доказательства.

§13. Стерилизация влажным жаром (паром)

326. При стерилизации влажным жаром следует контролировать температуру и влажность. Как правило, средства управления должны быть независимы от средств контроля и регистрирующих диаграмм. Если для этой цели используются автоматические системы управления и контроля, они должны быть валидированы для обеспечения гарантии соответствия критическим требованиям процесса. Нарушения в ходе процесса должны регистрироваться системой и быть в поле зрения оператора. Показания независимого индикатора температуры должны сверяться с данными диаграммы, записываемой во время процесса. Для стерилизаторов, имеющих сток в дне камеры, может возникнуть необходимость регистрировать температуру в этой точке в течение всего цикла стерилизации. Следует проводить проверки камеры на герметичность, если цикл стерилизации включает вакуумную фазу.

327. Стерилизуемые объекты, не находящиеся в герметичных контейнерах, должны помещаться в тару, которая позволяет обеспечить удаление воздуха и проникновение пара, но не допускает повторную контаминацию после стерилизации. Должен быть обеспечен контакт всех частей стерилизуемых предметов со стерилизующим агентом при требуемой температуре и в течение требуемого времени.

328. Для стерилизации должен быть обеспечен пар соответствующего качества, не содержащий включений в таком количестве, при котором может произойти контаминация средства или оборудования.

§14. Стерилизация сухим теплом (жаром)

329. При стерилизации сухим теплом (жаром) должна быть предусмотрена циркуляция воздуха внутри камеры и поддержание положительного давления, с целью предотвращения попадания внутрь нестерильного воздуха. Любой поступающий внутрь воздух должен проходить через HEPA-фильтры. Если процесс стерилизации предусматривает устранение пирогенов, процесс валидации должен включать тесты на эндотоксины.

§15. Стерилизация радиацией

330. Стерилизация радиацией используется главным образом для стерилизации термочувствительных материалов и средств. Многие лекарственные средства и некоторые упаковочные материалы чувствительны к радиации. В связи с этим данный метод допускается только в случаях, когда экспериментально подтверждено отсутствие вредного воздействия на продукт. Как правило, ультрафиолетовое облучение не является приемлемым методом окончательной стерилизации.

331. Во время процесса стерилизации должна измеряться поглощенная доза ионизирующего облучения. Для этого должны использоваться дозиметры, показания которых не зависят от применяемой дозы радиации, но которые дают количественную характеристику дозы, полученной самим продуктом. В загружаемом для

стерилизации объеме должно быть достаточное число дозиметров, расположенных достаточно близко друг от друга так, чтобы в облучаемой зоне всегда был дозиметр. Пластиковые дозиметры можно применять только в течение установленного после калибровки периода времени. Показания о полученных дозах должны сниматься в течение короткого времени после облучения.

332. В качестве средства дополнительного контроля могут использоваться биологические индикаторы.

333. Процесс валидации должен гарантировать, что учтены различные варианты плотности укладки стерилизуемых предметов.

334. При обращении с материалами не должно допускаться смешивания облученных и необлученных материалов. В каждой упаковке следует использовать чувствительные к радиации цветовые индикаторные диски для того, чтобы различить упаковки, прошедшие и не прошедшие облучение.

335. Должна быть установлена общая доза радиации, излучаемая в течение заранее определенного промежутка времени.

§16. Стерилизация окисью этилена

336. Метод стерилизации окисью этилена допускается использовать, когда не применимы другие методы. Во время валидации процесса должно быть установлено отсутствие вредного влияния окиси этилена на продукт, а заданные условия и длительность, предусмотренные для дегазации, позволяют снизить остаточную концентрацию газа и средств реакции до допустимых уровней, определенных для данного типа средств и материала.

337. Существенное значение имеет прямой контакт газа с микробными клетками. Следует принять меры предосторожности, устраняющие вероятность включения микроорганизмов в материал, таких как кристаллы и высушенный протеин (лиофилизированный белок). Существенное влияние на процесс могут оказать вид и количество упаковочных материалов.

338. До начала воздействия газа должно быть обеспечено соответствие температуры и влажности материалов требованиям процесса. Требуемое для этого время должно определяться с учетом минимально необходимого интервала времени на подготовку к стерилизации.

339. Каждый цикл стерилизации следует контролировать соответствующими биологическими индикаторами и распределением достаточного количества индикаторных элементов по всему стерилизуемому объему. Полученная информация должна быть частью документации (протокола) на серию готовой продукции.

340. Для каждого цикла стерилизации должны быть составлены протоколы, в которых отражены данные о длительности цикла, давлении, температуре и влажности в камере во время процесса, общем количестве использованного газа и его концентрации. В течение всего цикла должна производиться его регистрация на диаграмме давления и температуры. Эти данные должны быть составной частью протокола на

партию (серию) готовой продукции.

341. После стерилизации весь загружаемый объем продукции должен храниться при контролируемых условиях вентиляции воздуха, чтобы обеспечить снижение содержания остаточного газа и средств реакции до определенного уровня. Этот процесс подлежит валидации.

§ 17. Фильтрация лекарственных средств, которые не могут быть стерилизованы в окончательной таре (первичной упаковке)

342. Проведение стерилизующей фильтрации не может считаться достаточным условием, если возможна стерилизация продукции в первичной упаковке. Предпочтительным является метод стерилизации паром. Если нельзя стерилизовать продукт в первичной упаковке, растворы и жидкости должны фильтроваться через стерилизующий фильтр с размером пор 0,22 мкм (или менее) или, по крайней мере, через фильтр с эквивалентными свойствами по удержанию микроорганизмов в предварительно стерилизованный контейнер. Такие фильтры могут устранять большинство бактерий или плесневых грибов, но не все вирусы и микоплазмы. По возможности, фильтрацию следует дополнить какой-либо термической обработкой.

343. В связи с тем, что метод фильтрации имеет дополнительный риск по микробиологической контаминации по сравнению с другими видами стерилизации, непосредственно перед наполнением можно рекомендовать вторичную фильтрацию через удерживающий микроорганизмы стерилизующий фильтр. Окончательная стерилизующая фильтрация должна проводиться как можно ближе к месту наполнения.

344. Должны использоваться фильтры с минимальным отделением волокон.

345. Целостность стерилизующего фильтра должна проверяться перед использованием и подтверждаться непосредственно после использования методами измерения точки начала выделения пузырьков, диффузионного потока или выдержкой под давлением в течение определенного времени.

346. Время, необходимое для фильтрации заданного объема раствора, и разница в давлении по разные стороны фильтра должны определяться при валидации, любое значительное отклонение от этого должно регистрироваться и расследоваться. Результаты этих проверок должны включаться в документацию (протокол) на серию готовой продукции. Целостность газовых и воздушных вентиляционных фильтров должна подтверждаться после использования. Целостность других фильтров должна подтверждаться через соответствующие интервалы времени.

347. Один и тот же фильтр не должен использоваться более чем в течение одного рабочего дня, если другое не подтверждено инструкцией.

348. Фильтр не должен влиять на продукт, задерживая его составляющие части или выделяя в него какие-либо вещества.

§18. Завершение производства стерильных средств

349. Первичные упаковки должны быть укупорены соответствующими методами, прошедшими валидацию. В случае укупоривания пайкой, например, стеклянных или пластмассовых ампул, они подлежат 100-процентной проверке на целостность. Целостность других упаковок должна проверяться в соответствии с принятыми процедурами.

350. Контейнеры, герметизированные вакуумным методом (вакуумные упаковки), должны проверяться на сохранение вакуума через определенный, заранее установленный период времени.

351. Первичные упаковки с продукцией для парентерального введения должны проверяться индивидуально на наличие механических примесей или других дефектов. Если проверка ведется визуальным методом, то должны быть обеспечены подходящие условия по освещению и фону (заднему плану), которые должны контролироваться. Зрение операторов, выполняющих контроль, должно регулярно проверяться. Они должны быть в очках, если обычно их носят. При проведении контроля допускаются частые перерывы в работе. При использовании других методов контроля процесс должен быть валидирован, а состояние оборудования должно систематически проверяться. Результаты должны документироваться.

§19. Контроль качества

352. Испытание готового средства на стерильность должно рассматриваться только как завершающий этап в серии контрольных измерений, которыми гарантируется стерильность. Испытание должно быть валидировано для каждого определенного средства (средств).

353. При выдаче разрешения на выпуск стерильной продукции по параметрам следует уделять особое внимание валидации и контролю всего процесса производства.

354. Образцы, отобранные для проведения теста на стерильность, должны быть репрезентативны для всей серии продукции, в особенности тех частей серии, в отношении которых есть повышенный риск контаминации, например:

1) для средств, расфасованных в асептических условиях, образцы должны включать контейнеры, наполненные в начале и в конце серии и после любого значительного вмешательства в процессе производства;

2) для средств, прошедших тепловую стерилизацию в первичной таре, должны быть взяты образцы из потенциально более холодной части загружаемого объема.

12. Производство биологических (в том числе иммунобиологических) лекарственных средств

§1. Общие положения

355. Качество медицинских биологических препаратов и порядок их контроля во многом определяются технологией производства, от которой в значительной степени зависит отнесение медицинских

биологических препаратов к тому или иному виду. В данном приложении рассматривается медицинская биологическая продукция, произведенная с использованием:

1) микробных культур, за исключением выращенных по рекомбинантной ДНК-технологии;

2) микробных и клеточных культур, включая полученных по рекомбинантной ДНК или гибридомной технологии;

3) экстрактов биологических тканей;

4) выращенных живых агентов в эмбрионах или животных.

К продукции, указанной в подпункте 1 настоящего пункта, применимы не все положения настоящих Правил.

356. В настоящем приложении не приводятся детальные требования к специфическим типам биологических лекарственных средств.

357. В отличие от обычных лекарственных средств, которые производятся с помощью химических и физических процессов, обеспечивающих высокую степень стабильности, производство биологической продукции связано с биологическими процессами и материалами, такими как культивирование клеток или экстракция материала из живых организмов. Эти биологические процессы характеризуются нестабильностью, что приводит к непостоянству их свойств. Более того, материалы, используемые в процессах культивирования, сами являются хорошими субстратами для роста контаминирующих микроорганизмов.

358. Контроль биологических лекарственных средств включает в себя биологические аналитические методы, являющиеся менее стабильными, чем физико-химические. Поэтому при производстве биологических лекарственных средств особое значение имеют методы контроля в процессе производства.

§2. Персонал

359. Все сотрудники, работающие в зонах производства биологических лекарственных средств (включая занятых уборкой, обслуживанием и контролем качества), должны пройти дополнительное обучение в соответствии с их обязанностями и особенностями производимой продукции. Сотрудники должны иметь достаточную информацию и подготовку в области гигиены и микробиологии.

360. Лица, ответственные за производство и контроль качества, должны иметь необходимую базовую подготовку по бактериологии, биологии, биометрии, химии, медицине, фармации, фармакологии, вирусологии, иммунологии и ветеринарии, а также достаточный практический опыт.

361. Для обеспечения безопасности производимой продукции необходимо учитывать иммунный статус сотрудников. Все сотрудники, занятые в производстве, обслуживании, проведении испытаний и уходе за животными (включая инспекторов), должны, по мере необходимости проходить вакцинацию соответствующими вакцинами, а также регулярное медицинское обследование. Помимо очевидной необходимости защиты персонала от возможных инфекций, токсинов или аллергенов необходимо

предотвращать контаминацию продукции носителями инфекций. Как правило, допуск посторонних лиц в производственные зоны должен быть строго ограничен.

362. Необходимо исключить допуск в производственную зону сотрудников с какими-либо изменениями в иммунном статусе, способными отрицательно повлиять на качество продукции. Производством вакцины туберкулезной (БЦЖ) и противотуберкулезных препаратов могут заниматься только сотрудники, регулярно проходящие проверку иммунного статуса и рентгенографическое обследование грудной клетки.

363. В течение рабочего дня не допускается переход персонала из зон, где возможен контакт с живыми организмами или животными, в зоны с другой продукцией или организмами. Если такого перехода избежать невозможно, персонал, занятый в таком производстве, должен четко выполнять требования по деконтаминации, включая смену одежды и обуви и, при необходимости, принимать душ.

§3. Помещения и оборудование

364. Требования к чистоте производственных помещений по содержанию микроорганизмов и частиц зависит от вида средства и производственного этапа, с учетом уровня контаминации исходных материалов и опасности контаминации готовой продукции.

365. Ввиду опасности перекрестной контаминации биологической медицинской продукции, особенно на этапах, когда используются живые организмы, могут потребоваться дополнительные меры предосторожности, такие как: использование специально предназначенного оборудования и помещений, организация производства по принципу отдельного процесса и использование закрытых систем. Уровень разделения, необходимый для предотвращения перекрестной контаминации, определяется характерными особенностями продукции и параметрами используемого оборудования.

366. При производстве вакцины туберкулезной (БЦЖ) и при обращении с живыми организмами, используемыми в производстве противотуберкулезных препаратов, как правило, необходимо использовать только специально предназначенное оборудование.

367. При обращении с Bacillus anthracis, Clostridium botulinum или Clostridium tetani до завершения процесса их инактивации, необходимо использовать только специально предназначенные средства производства (помещения, оборудование).

368. Для других спорообразующих организмов может применяться организация производства по принципу отдельных циклов при условии, что при этом используются средства производства (помещения, оборудование), специально предназначенные для этой группы средств, и одновременно производится только один вид продукции.

369. Для таких средств, как моноклональные антитела и продукция, производимая по рекомбинантной ДНК-технологии, допускается одновременное производство их в одной зоне с использованием закрытых систем биоферментаторов.

370. Производственные этапы, следующие после выращивания бактерий, могут проводиться одновременно в одной производственной зоне при условии принятия адекватных мер по предотвращению перекрестной контаминации. Для убитых вакцин и анатоксинов такой параллельный процесс должен выполняться только после инактивации культуры или после детоксикации.

371. При производстве стерильной продукции следует использовать помещения с избыточным давлением. В специальных зонах, где находятся открытые патогенные микроорганизмы, во избежание контаминации, следует создавать отрицательный перепад давления (разрежение).

При использовании зон с отрицательным перепадом давления или боксов для асептической обработки патогенных микроорганизмов их следует окружать стерильными зонами с избыточным давлением.

372. Конструкция воздушных фильтров должна соответствовать особенностям производственных помещений; не допускается рециркуляция воздуха из зон, где работают с живыми патогенными организмами.

373. Планировка производственных зон и конструкция оборудования должны обеспечивать эффективную очистку и дезинфекцию, например, фумигацией (окуриванием). Методики проведения очистки и деконтаминации должны быть аттестованы (валидированы).

374. Оборудование, используемое для работы с живыми организмами, должно быть сконструировано таким образом, чтобы поддерживать культуры в чистом состоянии и исключать контаминацию от внешних источников в ходе технологического процесса.

375. Конструкция трубопроводов, вентилей и фильтров очистки воздуха должна обеспечивать удобство очистки и стерилизации. Рекомендуется использование систем "Очистка на месте" (Clean in place) и "Стерилизация на месте" (Sterilize in place). Конструкция вентилей на ферментаторах должна предусматривать возможность стерилизации паром. Вентиляционные фильтры должны быть гидрофобными, а срок их службы должен быть определен в ходе валидации (квалификации).

376. Конструкция первичных контейнеров должна исключать риск утечки. Это должно быть подтверждено испытаниями.

377. Жидкие отходы, которые могут содержать патогенные микроорганизмы, должны проходить эффективную деконтаминацию.

378. Вследствие изменчивости биологических средств или процессов в ходе технологических этапов может возникнуть необходимость в отмеривании или взвешивании каких-либо добавок или ингредиентов (например, буферов) в течение производственного процесса, поэтому в производственной зоне допускается хранение небольших запасов этих веществ.

§4. Виварии и уход за животными

379. Животные используются для производства большого количества биологических лекарственных средств, например,

противополиомиелитной вакцины (обезьяны), змеиных противоядий (лошади и козы), вакцины против бешенства (кролики, мыши и хомяки), сывороточного гонадотропина (лошади). Кроме того, животных часто используют для проведения контроля качества большинства сывороток и вакцин, например вакцины противотуберкулезной (БЦЖ) (морские свинки), а также для проведения испытаний на токсичность (мыши) и пирогенность (кролики).

380. Виварии, где содержатся животные, используемые для производства и контроля качества биологических лекарственных средств, должны быть изолированы от производственной зоны и зоны контроля качества. Состояние здоровья животных, которые служат источниками исходных материалов или используемых для проведения контроля качества и испытаний на безопасность продукции, должно контролироваться, а результаты контроля протоколироваться. Для персонала, занятого в этих зонах, должны быть предусмотрены комнаты для переодевания и соответствующая специальная одежда. При использовании обезьян для производства или проведения контроля качества необходимо учитывать особые требования, изложенные в международных нормативных документах.

§5. Документация

381. В спецификации на исходные материалы для производства биологических медицинских препаратов следует включать дополнительную информацию об источнике поступления, происхождении, методе производства и применяемых методах контроля качества, в частности, микробиологического контроля.

382. Спецификации, как правило, требуются также для промежуточных и нерасфасованных готовых биологических медицинских препаратов.

§6. Производство

383. Следует четко определять источник поступления, происхождение и пригодность исходных материалов для использования. В случае, когда проведение необходимых испытаний требует длительного времени, допускается начинать обработку исходных материалов до получения результатов этих испытаний. В этом случае выдача разрешения на реализацию готовой продукции зависит от положительных результатов испытаний исходных материалов.

384. Там, где требуется стерилизация исходных материалов, ее желательно проводить термическим методом. При необходимости могут использоваться и другие подходящие методы стерилизации биологических материалов (например, облучение).

385. С целью предотвращения нежелательного изменения свойств, происходящих из-за многократных пересевов, или большого числа генераций (пассажей), производство биологических лекарственных средств, получаемых из культур микроорганизмов, культур клеток или размножением в эмбрионах и животных, должно основываться на системе

главного и рабочего банков посевных культур и/или клеток.

386. Количество генераций (удвоений, пассажей) между посевным материалом или банком клеток и готовой продукцией должно соответствовать требованиям нормативной документации и регистрационного досье. Масштабирование процесса не должно изменять это основное соотношение.

387. Посевные материалы и банки клеток необходимо соответствующим образом характеризовать и проверять на отсутствие контаминации. Их пригодность для применения должна впоследствии быть подтверждена стабильностью характеристик и качеством последовательных серий продукции.

388. Банки посевных культур и банки клеток должны создаваться, храниться и использоваться таким образом, чтобы минимизировать риск контаминации или изменения. Как правило, главный и рабочий банк клеток хранится при температуре минус 7 град. Цельсия или ниже.

389. В обычном производстве банк посевных культур готовится из главного банка посевных культур. Готовый продукт производится из рабочего банка посевных культур, при этом число пересевов из главного банка посевных культур не должно превышать значение, установленное при клинических испытаниях вакцин, исходя из требований безопасности и эффективности. Происхождение главного банка посевных культур и история пересевов из него должны документироваться.

390. Главный банк посевных культур в жидкой форме хранится при температуре минус 7 град. Цельсия. Главный банк посевных культур в лиофилизированной форме хранится при температуре, обеспечивающей стабильность.

391. Рабочий банк посевных культур распределяется по контейнерам и хранится так, как указано выше для главного банка посевных культур.

392. Создание банка посевных культур и банка клеток необходимо осуществлять в контролируемой среде, обеспечивающей их защиту, и, если требуется, работающего с ними персонала. В период создания банка посевных культур и банка клеток не допускается одновременная работа в той же зоне или этого же персонала с другими живыми или инфекционными материалами (например, вирусами, клеточными линиями или клеточными штаммами). Система банков клеток валидируется на определенное количество пересевов или количество удвоений популяции, используемого при обычном производстве.

393. Данные, свидетельствующие о стабильности и воспроизводимости посевных культур и банков клеток, необходимо документировать. Контейнеры, предназначенные для их хранения, должны быть герметично закрытыми, четко маркированными и храниться при соответствующей температуре. Необходимо тщательно вести опись хранящихся контейнеров. В холодильных установках, температура хранения должна непрерывно регистрироваться, а в установках с жидким азотом - контролироваться соответствующим образом. Все отклонения от установленных пределов и корректирующие действия должны регистрироваться.

394. К работе с посевными материалами и банками клеток допускается только специально назначенный персонал, и работы с ними проводятся под контролем ответственного лица. Доступ к хранящимся материалам должен контролироваться. Различные серии посевных культур и банки клеток должны храниться таким образом, чтобы не допускать перепутывания или перекрестной контаминации. Желательно разделять банки посевных культур и банки клеток и хранить их части по отдельности, чтобы избежать опасности их полной потери.

395. Все контейнеры, содержащие главный и рабочий банки клеток и банки посевных культур, требуют одинакового обращения при хранении. Контейнер, взятый однажды из хранилища, не может быть туда возвращен.

396. Следует проверять ростовые свойства среды культивирования.

397. Добавление различных материалов в ферментаторы и другие сосуды, а также отбор проб из них необходимо проводить при тщательно контролируемых условиях, обеспечивающих предотвращение контаминации. Необходимо обеспечить правильное подсоединение сосудов при внесении добавок или взятии образцов.

398. Центрифугирование или смешивание средств может привести к образованию аэрозолей, поэтому необходимо принимать сдерживающие меры для предотвращения переноса живых микроорганизмов.

399. По возможности среда должна стерилизоваться на месте. При подаче в ферментаторы газов, сред, кислот или щелочей, пеногасителей и тому подобное, где возможно, следует использовать, стерилизующие фильтры, встроенные в линии подачи. Необходимо уделять особое внимание (валидации) методам удаления или инактивации вирусов в соответствии с соответствующей нормативной документацией.

400. В случае, когда процессы инактивации или удаления вирусов выполняются в ходе производства, необходимо принять меры против повторной контаминации обработанной продукции со стороны необработанной продукции.

401. В хроматографических методах может использоваться различное оборудование. Как правило, это оборудование должно быть предназначено для очистки одного типа продукции. Между сериями продукции рекомендуется использование одного и того же оборудования на разных этапах производства. Необходимо четко определить допустимые критерии, срок службы и методы стерилизации или санитарной обработки колонок.

§7. Контроль качества

402. Для обеспечения стабильности качества биологических лекарственных средств особое значение имеет внутрипроизводственный контроль. Те виды контроля, которые имеют решающее значение для качества продукции (например, на отсутствие вирусов), но которые нельзя осуществить на готовой продукции, следует применять на соответствующем этапе производства.

403. Может оказаться необходимым сохранять при соответствующих

условиях достаточное количество образцов промежуточных средств, позволяющее повторить проверку качества серии продукции.

404. Для некоторых производственных операций, например, ферментации, необходим непрерывный контроль параметров. Эти данные следует включать в протокол на партию (серию) продукции.

405. При использовании в производстве перевиваемых культур их специфика должна учитываться в требованиях к контролю качества, исходя из метода производства.

13. Производство медицинских газов

§1. Общие положения

406. Данное приложение регламентирует промышленное производство медицинских газов, которое представляет собой специализированный промышленный процесс, осуществляемый, как правило, не фармацевтическими компаниями.

407. Приложение не распространяется на производство медицинских газов и обращение с ними в медицинских организациях, регулируемое специальными требованиями. Тем не менее, соответствующие разделы данного приложения могут быть использованы в качестве основы для такой деятельности.

408. Производство медицинских газов, как правило, осуществляется в закрытом оборудовании. Соответственно риск контаминации продукции из окружающей среды минимален. Однако, существует риск перекрестной контаминации с другими газами.

409. Производство медицинских газов следует осуществлять, руководствуясь основными требованиями настоящего Регламента.

§2. Персонал

410. Уполномоченное лицо, ответственное за выдачу разрешений на выпуск медицинских газов, должно иметь специальные знания в области производства и контроля медицинских газов.

411. Весь персонал, занятый в производстве медицинских газов, должен понимать требования Правил в отношении медицинских газов, а также должен быть осведомлен о критически важных аспектах и потенциальной опасности, которую могут представлять лекарственные препараты в форме медицинских газов для пациентов.

§3. Помещения и оборудование

412. Фасование медицинских и немедицинских газов следует осуществлять в отдельных зонах; обмен баллонами между этими зонами запрещен. В исключительных случаях допускается фасование в баллоны в одной и той же зоне на основании принципа проведения кампаний при условии, что приняты все необходимые меры предосторожности и проведена необходимая валидация.

413. Для предотвращения риска, связанного с перекрестной

контаминацией, должны быть предусмотрены помещения, размеры которых позволяют производить, испытывать и хранить газы. Помещения должны содержаться в чистоте и обеспечивать требуемый порядок работы и соответствующее хранение продукции.

414. Размеры и планировка зон фасования должны обеспечивать:

1) создание отдельных маркированных зон для различных газов;

2) четкую идентификацию и разделение пустых баллонов и баллонов, находящихся на разных стадиях производственного процесса (например, "ожидает наполнения", "наполнен", "карантин", "одобрен", "отбракован").

415. Метод, используемый для различных уровней разделения, должен зависеть от характера, объема и сложности технологического процесса в целом. Способами разделения может служить разметка пола, перегородки, барьеры, знаки и другое.

416. Все оборудование для производства и проведения контроля качества должно соответствовать объему производственного процесса, быть квалифицировано и калибровано.

417. Необходимо обеспечить, чтобы соответствующий газ был помещен в предназначенный для него контейнер (баллон). Трубопроводы, по которым проходят разные газы, не должны иметь соединений, за исключением валидированных процессов автоматического наполнения. Трубопроводы для фасования должны быть оборудованы соединительными элементами, соответствующими только вентилю баллона определенного газа или смеси газов, что не даст возможность подсоединению к данному трубопроводу баллона (емкости) для другого газа.

418. Проводимые работы по ремонту и техническому обслуживанию оборудования не должны влиять на качество медицинского газа.

419. Не разрешается наполнение немедицинскими газами в зонах и на оборудовании, предназначенных для производства медицинских газов. Исключения допускаются в случае, если качество газа, используемого для немедицинских целей, по меньшей мере, эквивалентно качеству медицинского газа и соблюдаются правила надлежащей производственной практики. Для предотвращения контаминации медицинского газа должен применяться валидированный метод, препятствующий обратному потоку газа на линии, снабжающей зону фасования немедицинскими газами.

420. Резервуары для хранения и мобильные цистерны для доставки должны быть предназначены для одного наименования газа определенного качества. Допускается хранение и транспортирование немедицинских газов в одних и тех же резервуарах, что и для медицинских газов, при условии, что качество немедицинского газа, как минимум, эквивалентно качеству медицинского газа.

§4. Документация

421. Данные, включенные в протоколы для каждой серии наполненных баллонов, должны обеспечивать возможность проследить важные аспекты соответствующих стадий наполнения для каждого

баллона. В соответствующих случаях протоколы серии должны включать:

1) название продукции;

2) дату и время операций по фасованию;

3) ссылку на используемую установку для фасования;

4) ссылку на применяемое оборудование;

5) название газа или каждого из газов, входящих в смесь, и ссылку на спецификацию;

6) выполненные операции, предшествующие наполнению;

7) количество баллонов до и после наполнения и их объем;

8) имя лица, проводившего операцию наполнения;

9) инициалы операторов каждого важного этапа (очистка линии, приемка баллонов, опорожнение баллонов);

10) основные параметры, необходимые для гарантии правильного фасования при стандартных условиях;

11) результаты испытаний при контроле качества и, если оборудование для испытаний калибруют перед каждым испытанием, ссылку на спецификацию для газа и результаты проверки калибровки;

12) результаты контроля наполнения баллонов;

13) образец этикетки с номером серии;

14) подробные данные о любых отклонениях и подписанное разрешение на любое отклонение от инструкций по фасованию;

15) дату и подпись контролера, ответственного за процесс фасования, для подтверждения его согласия.

§5. Технологический процесс

422. Все критические этапы различных производственных процессов подлежат валидации.

423. Нерасфасованные газы, предназначенные для медицинского применения, могут быть произведены посредством химического синтеза или получены из природных источников, при необходимости с последующей очисткой (например, в установке для разделения воздуха). Такие газы следует рассматривать как лекарственную субстанцию или как нерасфасованное лекарственное средство.

424. Предприятием-производителем должна быть разработана документация, в которой определены чистота, прочие компоненты и возможные примеси, которые могут присутствовать в исходном газе и на стадиях очистки. Должны быть разработаны технологические схемы для каждого отдельного процесса производства.

425. Все этапы разделения и очищения должны быть спланированы таким образом, чтобы работа была максимально эффективной. Например, примеси, которые могут отрицательно влиять на этап очищения, следует удалять перед началом этого этапа.

426. Стадии разделения и очищения следует валидировать в отношении эффективности и контролировать в соответствии с результатами валидации. При необходимости, контроль в процессе производства должен включать непрерывный анализ. На основании результатов контроля и валидации следует осуществлять техническое обслуживание оборудования и замену его расходных компонентов,

например, фильтров для очистки.

427. Следует документировать предельные значения температур процесса (в соответствующих случаях), при этом производственный контроль должен включать измерение температуры.

428. В случае использования компьютерных систем для управления процессами или их контроля, они должны быть валидированы.

429. В случае непрерывного производственного процесса, определение серии должно быть задокументировано и сопоставлено с анализом нерасфасованного газа.

430. Технологический процесс следует постоянно контролировать в отношении качества газа и содержания примесей.

431. При использовании воды для охлаждения во время компрессии воздуха, в случае если она контактирует с медицинским газом, то следует контролировать ее микробиологическое качество.

432. Для предотвращения любой контаминации все операции по перемещению сжиженного газа из места первичного хранения, включая контроль перед перемещением, следует осуществлять в соответствии с письменными методиками.

433. Трубопровод, по которому перемещается газ, должен быть оборудован обратным клапаном или другим аналогичным приспособлением. Особое внимание следует уделить очистке гибких соединительных элементов и шлангов, а также мест соединения.

434. Разрешается добавлять вновь поставленный газ в резервуары для хранения такого же нерасфасованного газа из предыдущих поставок в случае подтверждения результатов анализа пробы, что качество поставленного газа является соответствующим. Такая проба может быть отобрана из:

1) поставленного газа перед добавлением новой поставки;

2) или резервуара с нерасфасованным газом после добавления и смешивания.

435. Нерасфасованные газы, предназначенные для медицинского применения, следует определить как серию, провести контроль качества и затем разрешить фасование.

436. Контейнеры для медицинских газов должны соответствовать установленным техническим спецификациям. Выходные отверстия вентиля после фасования должны быть опломбированы для проведения контроля первого вскрытия. Для обеспечения адекватной защиты от контаминации предпочтительно, чтобы баллоны были снабжены вентилями удерживания минимального давления.

437. Трубопровод для наполнения медицинскими газами, как и баллоны, должен быть специально предназначен для одного газа или для конкретной смеси газов и не противоречил пункту 417 настоящих Правил. Необходимо иметь систему, обеспечивающую прослеживаемость баллонов и вентилей.

438. Очищать оборудование для наполнения и трубопроводы следует в соответствии с письменными методиками, что особенно важно после технического обслуживания или нарушения целостности системы. Линию необходимо проверить на отсутствие контаминирующих веществ перед выдачей разрешения на ее использование. Следует вести и сохранять

протоколы.

439. Необходимо визуально контролировать баллоны в случаях, если они новые, а также в связи с испытанием гидростатическим давлением или эквивалентным ему испытанием.

440. После установки вентиля его следует держать в закрытом положении для предотвращения любой контаминации извне.

441. Перед фасованием должны осуществляться проверки, которые включают:

1) определение остаточного давления в баллоне (от 315 паскаль (Па) до 525 паскаль (Па)) в целях подтверждения того, что баллон не является пустым;

2) проверку, удостоверяющую, что все этикетки, идентифицирующие серию, и другие этикетки в случае их повреждения удалены;

3) визуальный контроль внешнего вида каждого вентиля и контейнера на наличие вмятин, прожогов от дуговой сварки, сколов, других повреждений и контаминации маслами или смазками. Очистку, испытание и техническое обслуживание баллонов следует проводить надлежащим образом;

4) проверку каждого вентильного соединения баллона или криогенного сосуда, для подтверждения, что тип соединений предназначен для данного медицинского газа;

5) проверку "кода даты испытания", удостоверяющую, что испытание гидростатическим давлением или эквивалентное испытание проведено и все еще действительно;

6) проверку, удостоверяющую наличие на каждом контейнере цветового кода согласно утвержденной методике.

442. При отсутствии в баллонах остаточного давления их следует отделить от других баллонов для выполнения дополнительных мероприятий с целью подтверждения того, что нет контаминации водой или другими контаминирующими веществами. Дополнительные мероприятия могут включать очистку баллонов с применением валидированных методов или визуальный контроль.

443. Баллоны, возвращенные для повторного наполнения, должны быть тщательно подготовлены, чтобы свести к минимуму риск контаминации.

444. Для сжатых газов максимальное теоретическое значение содержания примеси 500 ppm (объем/объем) должно быть получено при давлении наполнения 21 килопаскаль (кПа) (и эквивалентные значения для других величин давления наполнения).

445. Баллоны могут быть подготовлены следующим образом:

- весь оставшийся в баллонах газ необходимо удалить посредством откачивания из каждого контейнера (до абсолютного давления 15,75 паскаль (Па));

- или посредством сброса давления в каждом контейнере с последующей прочисткой с помощью валидированных методов (частичное создание избыточного давления, не менее 735 паскаль (Па), а затем его сброс).

446. Для баллонов, оборудованных клапанами остаточного (положительного) давления, достаточно одной откачки под вакуумом до

15,75 паскаль (Па), если давление является положительным, или следует провести полный анализ оставшегося газа в каждом отдельном баллоне.

447. Необходимо провести соответствующие проверки, подтверждающие, что контейнеры наполнены. Одним из показателей того, что контейнер наполнен надлежащим образом, может служить ощущение тепла при легком прикосновении к нему в ходе наполнения.

448. Каждый баллон должен быть маркирован и иметь цветовой код. Номер серии и/или дата наполнения, а также дата истечения срока годности могут быть указаны на отдельной этикетке.

§6. Контроль качества

449. Вода, используемая для испытания гидростатическим давлением, по качеству должна соответствовать, по меньшей мере, качеству питьевой воды и подвергаться рутинному контролю в отношении микробиологической чистоты.

450. Разрешение на выпуск каждого медицинского газа выдается при подтверждении его соответствия после проведения испытаний согласно спецификаций. Дополнительно каждый медицинский газ следует испытывать на соответствие всем фармакопейным требованиям с частотой, достаточной для гарантии постоянного соблюдения этих требований.

451. Поставленный нерасфасованный газ может быть разрешен для фасования при выполнении пункта 435 настоящих Правил.

452. Если по трубопроводу, предназначенному для одновременного фасования в несколько баллонов, подается только один медицинский газ, то при каждой смене баллонов на трубопроводе следует проводить испытания медицинского газа, как минимум, из одного баллона от каждого наполняющего трубопровода на подлинность, количественное содержание и, при необходимости, на содержание воды.

453. В случае последовательного фасования одного медицинского газа в каждый баллон, с помощью отдельной операции, содержимое как минимум одного баллона при каждом непрерывном цикле фасования (одна производственная смена, с одним и тем же персоналом, оборудованием и серией нерасфасованного газа) должно быть испытано на подлинность и количественное содержание и, при необходимости, на содержание воды.

454. В случае производства смеси медицинских газов путем смешивания в баллоне двух или более различных газов из одного и того же трубопровода, содержимое, как минимум, одного баллона, при каждом цикле фасовки, следует испытывать на подлинность и количественное содержание всех компонентов газовой смеси и, при необходимости, на содержание воды, а также на правильность соотношения газов в смеси.

455. Если баллоны заполняют по отдельности, то каждый баллон следует испытывать на подлинность и количественное содержание всех компонентов газовой смеси, и, по меньшей мере, один баллон из каждого непрерывного цикла фасовки надо испытать на правильность

соотношения газов в смеси.

456. В случае смешения газов на линии перед наполнением (например, смешивание закиси азота и кислорода) требуется постоянный анализ фасуемой смеси.

457. Если в баллон фасуют не один газ, то в процессе фасования необходимо обеспечить правильное смешивание газов в каждом баллоне и полную однородность смеси.

458. Перед опломбированием каждый наполненный баллон, для выполнения контроля первого вскрытия, должен проходить испытание на утечку с использованием соответствующего метода. В случае, если проводят отбор проб и испытания, проверку на утечку следует выполнять после их осуществления.

459. Если криогенным газом наполняют криогенные сосуды для поставки потребителям, то содержимое каждого сосуда следует испытать на подлинность и количественное содержание.

460. Не требуется отбирать пробы из криогенных сосудов после их наполнения, если они содержатся у потребителей и перезаполняются на месте из передвижных цистерн, при условии, что предприятие, осуществляющее фасование, предоставляет сертификат анализа пробы, отобранной из автоцистерны.

461. Криогенные сосуды, хранящиеся у потребителей, следует периодически проверять для подтверждения соответствия их содержимого фармакопейным требованиям. Если не установлено иначе, сохранять образцы не требуется.

§7. Хранение и выпуск

462. Наполненные газовые баллоны необходимо содержать в карантине, до выдачи уполномоченным лицом разрешения на выпуск.

463. Пустые газовые баллоны следует хранить под навесом и беречь от воздействия экстремальных температур. Для обеспечения сохранения чистоты баллонов до момента их использования необходимо, чтобы зоны хранения были чистыми, сухими, хорошо проветриваемыми; в них не должно быть горючих материалов.

464. Должно быть предусмотрено раздельное хранение баллонов с различными газами, полных и пустых баллонов, а также обеспечивать оборачиваемость складского запаса на основании правила "первым поступил - первым выдан".

465. При транспортировании газовых баллонов должны быть предусмотрены условия защиты от неблагоприятных погодных условий. Особые условия хранения и транспортирования должны соблюдаться для газовых смесей, в которых при замораживании происходит разделение фаз.

14. Производство лекарственных средств из растительного сырья

§1. Принципы

466. Лекарственные средства из растительного сырья имеют сложную природу, разнообразные характеристики, большое число активных ингредиентов, содержащихся в малых количествах. В связи с этим, при производстве лекарственных средств из растительного сырья особую роль имеют контроль исходных материалов, условия хранения и переработки.

§2. Помещения

467. Исходное растительное сырье должно храниться в отдельных помещениях. Эти помещения должны быть хорошо вентилируемыми и быть оборудованы приспособлениями, препятствующими проникновению насекомых и животных, особенно грызунов. Необходимо принимать меры против распространения животных и микроорганизмов, занесенных вместе с сырыми растениями, а также против перекрестной контаминации. Размещение контейнеров не должно препятствовать свободной циркуляции воздуха.

468. Особое внимание следует уделять чистоте и обслуживанию тех складских зон, где может образовываться пыль.

469. Хранение растений, экстрактов, настоек и других препаратов может потребовать особых условий влажности, температуры и освещения; необходимо обеспечивать и контролировать выполнение этих условий в соответствии с установленными требованиями.

§3. Производственные зоны

470. При отборе проб, взвешивании, смешивании и других производственных операциях с растительным сырьем, сопровождающихся пылевыделением, необходимо принимать особые меры по поддержанию чистоты и к уборке помещений, а также по предотвращению перекрестной контаминации, например, удаление пыли, выделение специальных помещений и тому подобное.

§4. Документация

471. Помимо данных, приведенных в пункте 92 настоящих Правил, спецификации на лекарственное растительное сырье, используемое для производства лекарственных средств, следует, по возможности, включать:

- наименование, принятое в ботанике с указанием, по возможности, классификатора (например, "Классификатор растений и животных" Карла Линнея);
- подробную информацию, касающуюся происхождения растения (страна или местность, по возможности, культура, время сбора, способ сбора, использование пестицидов и другое);
- указание об использовании всего растения или его части;
- данные о методе сушки, в случае приобретения высушенного растительного сырья;
- описание растения, а также данные его макро- и

микроисследования;

- данные об испытаниях на подлинность, включая испытания на подлинность тесты, на известные активные ингредиенты или маркеры. Для испытаний на подлинность необходимо иметь образцы сравнения (эталонные образцы);

- описание, по возможности, основных ингредиентов, имеющих известную терапевтическую активность, или маркеров;

- методы определения содержания пестицидов и их допустимых концентраций;

- методы испытаний по обнаружению грибковой или микробной контаминации, включая афлатоксины и пест-инфестацины, и их допустимые концентрации;

- методы испытаний на содержание тяжелых металлов и подобных контаминантов и других возможных посторонних примесей.

472. Любая обработка, направленная на уменьшение грибковой и микробной контаминации, должна документироваться. Такие виды обработки должны протоколироваться. В протоколы должны включаться подробности проведения технологического процесса, проводимых испытаний и пределы остаточной контаминации.

473. Технологические инструкции должны содержать описание различных операций, проводимых с растительным сырьем, такие как сушка, перемалывание и просеивание, а также должны включать такие детали, как время и температура сушки, методы контроля и размеры частиц. В них также должно быть описание мер безопасности и методов удаления посторонних материалов (например, просеивание).

474. Технологические инструкции, касающиеся изготовления лекарственных препаратов из растительного сырья, должны включать сведения, касающиеся основы или растворителя, время и температуру экстракции, подробное описание всех стадий концентрирования и используемые методики.

§5. Отбор проб

475. Отбор проб лекарственного растительного сырья, вследствие того, что необработанное растительное сырье получаются из отдельных растений и присутствует фактор неоднородности, должен проводиться особо тщательно, специально подготовленным персоналом. На каждую партию (серию) должен иметься составляться отдельный протокол.

§6. Контроль качества

476. Персонал, занятый контролем качества, должен иметь специальную подготовку по производству лекарственных средств из растительного сырья, позволяющую ему проводить испытания на идентичность и наличие примесей, выявлять присутствие грибковых колоний, неоднородность растительного сырья и тому подобное.

477. Подлинность и качество лекарственных средств из растительного сырья должны контролироваться в соответствии с утвержденными спецификациями.

15. Отбор проб исходного сырья и упаковочных материалов

§1. Принцип

478. Отбор проб - это важная операция, при которой отбирается только малая часть всей серии. Гарантированные заключения о качестве всей серии не могут быть получены на основе нерепрезентативной выборки. Таким образом, правильный отбор проб является одной из основных составляющих системы обеспечения качества.

§2. Персонал

479. Персонал, занятый отбором проб, должен проходить начальное и систематическое последующее обучение дисциплинам, имеющим отношение к отбору проб. Программы обучения должны включать:

- порядок отбора проб;
- письменные инструкции по отбору проб;
- методы и оборудование для отбора проб;
- методы предотвращения перекрестной контаминации;
- меры предосторожности при работе с нестабильными и/или стерильными веществами;
- важность учета внешнего вида исходного сырья, материалов, упаковок и этикеток;
- необходимость протоколирования любых непредвиденных или необычных обстоятельств.

§3. Исходное сырье

480. Идентичность всей серии исходного сырья может быть гарантирована только при взятии проб из каждой упаковки и при испытании на подлинность каждого образца. Допускается отбор проб из части упаковок при наличии валидированной методики, обеспечивающей правильную маркировку каждой упаковки с исходными материалами.

481. При валидации такой методики следует учитывать следующее:

- данные о производителе и поставщике, а также уровень выполнения ими требований надлежащей производственной практики и настоящего Регламента;
- систему обеспечения качества предприятия, производителя исходного сырья;
- условия, при которых производится и контролируется исходное сырье;
- характер и свойства исходного сырья, а также получаемой из него продукции.

482. При наличии такой системы можно применять аттестованную методику, допускающую отбор проб не из каждой упаковки с исходным сырьем, если выполняются следующие условия:

- исходное сырье поступает от одного производителя или с одного предприятия;

- исходное сырье поступает непосредственно от производителя или в опечатанной производителем упаковке при наличии безупречного опыта работы с данным производителем и регулярного аудита его системы обеспечения качества, проводимого производителем лекарственного средства или официально уполномоченным на это лицом (лицами).

483. Не допускается отбор проб из части упаковок в случае:

- исходное сырье поступает от посредников, если производитель неизвестен или не прошел аудит;

- исходное сырье используется для производства парентеральной продукции.

484. Качество серии исходного сырья может быть оценено путем отбора и проведения испытаний репрезентативной пробы. Для этой цели могут использоваться образцы, взятые для испытаний на подлинность. Количество образцов, отбираемых для получения репрезентативной пробы, определяется статистическим методом и указывается в плане отбора проб. Количество отдельных образцов, которые могут быть смешаны для получения общей пробы, определяется с учетом характера сырья, данных о поставщике, а также однородности составной пробы.

§4. Упаковочные материалы

485. При составлении плана отбора проб упаковочных материалов необходимо принимать во внимание полученное количество, требуемое качество, характер материалов (например, первичные упаковочные материалы и/или печатные упаковочные материалы), методы производства, а также информацию о системе обеспечения производителем качества упаковочных материалов, полученную при проведении аудита. Количество отбираемых проб определяется статистически и указывается в плане отбора проб.

16. Производство жидкостей, кремов и мазей

§1. Принципы

486. Жидкости, кремы и мази представляют особую опасность при производстве с точки зрения микробной и иной контаминации. Поэтому, во избежание любого вида контаминации необходимо принимать особые меры предосторожности.

§2. Помещения и оборудование

487. Для защиты от контаминации при производстве и перемещении продукции рекомендуется использование закрытых систем. Производственные зоны, в которых находится открытая продукция или открытые чистые контейнеры, следует оборудовать эффективной системой вентиляции, имеющей фильтры очистки воздуха.

488. Цистерны, контейнеры, трубопроводы и насосы должны быть сконструированы и установлены таким образом, чтобы их было удобно очищать и подвергать санитарной обработке.

489. Конструкция оборудования должна исключать наличие полостей и других мест, где могут скапливаться остатки материалов, вызывающих размножение микроорганизмов.

490. Детали оборудования, входящие в контакт с продукцией, должны изготавливаться из высококачественной нержавеющей стали, при возможности, следует избегать использования стеклянных деталей.

§3. Производство

491. Химическое и микробиологическое качество воды, используемой в производстве, должно специфицироваться и контролироваться. Во избежание риска размножения микробов необходимо уделять внимание тщательному обслуживанию системы водоснабжения. После проведения любой санитарной обработки системы водоснабжения необходимо промыть ее в соответствии с валидированной письменной инструкцией, гарантирующей полное удаление дезинфицирующих веществ.

492. Качество материалов, доставленных в цистернах, должно проверяться перед их перемещением в контейнеры для хранения.

493. Необходимо тщательно контролировать перемещение материалов по трубопроводам и их поступление в место назначения.

494. Не допускается нахождение материалов, способствующих выделению волокон и других загрязнителей, таких как картон или дерево, в помещениях, где содержится открытая продукция или чистые контейнеры.

495. Во время операций по наполнению необходимо тщательно обеспечивать однородность (гомогенность) смесей, суспензий и т.п. Процесс перемешивания и наполнения подлежит валидации. Необходимо уделять особое внимание обеспечению однородности в начале процесса по наполнению, после остановок и в конце процесса наполнения.

496. В случаях, когда готовый продукт упаковывается не сразу после окончания производственных операций, необходимо установить максимально допустимое время до его упаковки и соответствующие условия хранения.

17. Компьютеризированные системы

§1. Общие положения

497. Использование компьютерных систем в производстве, включая хранение, распределение и контроль качества, не должно приводить к нарушению принципов, изложенных в настоящем стандарте.

498. Замена ручных операций компьютерными системами не должна приводить к ухудшению качества продукции. Необходимо учитывать все возможные последствия перехода к компьютерным системам от предыдущего порядка работы, связанные с уменьшением роли

операторов.

§2. Персонал

499. Необходимо наличие тесного взаимодействия между ключевым персоналом и сотрудниками, занимающимися компьютеризацией. Лица, занимающие ответственные должности, должны пройти соответствующую подготовку в рамках их обязанностей, связанную с использованием компьютерных систем.

500. Требуется гарантировать возможность проведения необходимых экспертиз, учитывающих все аспекты проектирования, квалификации, валидации, инсталляции и работы компьютерных систем.

§3. Валидация

501. Степень необходимой валидации связана с рядом таких факторов, как назначение системы, определение, является ли валидация перспективной или ретроспективной, а также будут ли вводиться новые элементы в систему.

502. Валидация должна рассматриваться как постоянная составляющая для всего срока эксплуатации системы, включая этапы планирования, выдачи спецификаций, программирования, тестирования, сдачи в эксплуатацию, документирования, функционирования, контроля и модификации.

§4. Требования к системе

503. Оборудование необходимо размещать в условиях, исключающих влияние посторонних факторов на работу системы.

504. Необходимо наличие и регулярное обновление подробного письменного описания системы (включая схемы). Это описание должно включать общие положения, задачи, состав системы, меры предосторожности при ее эксплуатации, а также основные принципы использования компьютеров и их взаимодействие с другими системами и процессами.

505. Программное обеспечение является основой компьютерных систем. Пользователь такого программного обеспечения должен принять все меры, обеспечивающие соответствие программного обеспечения системе обеспечения качества.

506. Компьютерные системы (при возможности) должны включать встроенные программы проверки правильности вводимых и обрабатываемых данных.

507. Перед началом использования компьютерной системы необходимо провести тщательную проверку системы с компьютерным управлением и убедиться в ее соответствии заданным параметрам и характеристикам. При замене ручной системы на компьютерную необходимо обеспечить их параллельное использование в течение некоторого времени, рассматривая это как часть процедуры тестирования и валидации.

508. Данные должны вводиться в систему или изменяться только уполномоченными на это сотрудниками. Во избежание нелегального ввода или исправления данных должны использоваться специальные ключи, пропуска, персональные коды и ограничение доступа к компьютерным терминалам. Должна существовать четкая инструкция по выдаче, отмене и изменению права доступа к вводу данных в компьютеры, включая периодическую смену личных паролей. По возможности следует ввести системы, позволяющие регистрировать попытки нелегального ввода данных в систему.

509. В случаях ручного ввода критических данных (например, массы или номера серии ингредиента) необходимо ввести возможность дополнительной проверки правильности ввода данных. Допускается осуществление такой проверки другим оператором или аттестованными электронными методами.

510. В системе необходимо предусмотреть регистрацию имен операторов, вводящих или подтверждающих ввод критических данных. Право изменения введенных данных должно быть ограничено узким кругом лиц. Внесение любого изменения, ранее введенных данных, требует специального допуска и должно протоколироваться с указанием причины. В системе, при возможности, необходимо рассмотреть включение данных по формированию протокола всех операций по вводу и изменению данных.

511. Все изменения, внесенные в саму систему или в программное обеспечение, должны выполняться в соответствии с четкой инструкцией, включающей действия по квалификации, валидации, проверке, подтверждению и окончательному внесению изменений. Такие изменения должны вноситься только по согласованию с лицом, ответственным за конкретный участок системы, и документироваться. Все существенные изменения подлежат валидации.

512. Для проведения аудита качества необходима возможность получения четких распечатанных копий данных, хранящихся в электронном виде.

513. Данные должны быть защищены физическими или электронными методами от преднамеренного или случайного уничтожения в соответствии с настоящим приложением. Необходимо проверять надежность и точность сохраняемых данных и порядок доступа к ним. Если планируется внесение изменений в компьютерное оборудование или программное обеспечение, частота проведения проверок должна проводить с периодичностью, определяемой с учетом применяемых носителей информации.

514. Данные должны защищаться путем их регулярного копирования. Копии следует хранить в течение установленного периода времени в изолированном и безопасном помещении.

515. На случай аварии или отказов основной компьютерной системы необходимо иметь адекватную резервную систему. Время, необходимое для приведения в действие резервной системы, определяется допустимым интервалом в работе системы.

516. Инструкция по действиям в случае остановки и неисправности системы должна быть четкой и валидированной. Все неисправности и

меры по их устранению должны быть оформлены документально.

517. Порядок ведения документации, проведения анализа ошибок и корректирующих действий должен быть определен специальной инструкцией.

518. При обслуживании компьютерного оборудования посторонней организацией, необходимо заключить с ней официальный контракт (договор), включающий четкое указание степени ответственности организации, осуществляющей сервисное обслуживание.

519. В случаях, когда выдача разрешений на реализацию серии продукции осуществляется компьютерными методами, этот метод должен предусмотреть право допуска к выдаче разрешения только Уполномоченного лица и обеспечивать при этом его четкую идентификацию и формирование протокола выдачи разрешений.

18. Использование ионизирующих излучений в производстве лекарственных средств

§1. Общие положения

520. Производитель, для которого ионизирующее облучение является составной частью технологического процесса, должен также руководствоваться нормативными документами Кыргызской Республики, регламентирующими использование ионизирующего излучения при производстве продукции.

521. Ионизирующее излучение может использоваться в ходе производственного процесса для различных целей, включая снижение степени биозагрязнения, а также стерилизацию исходных материалов, упаковки и облучение препаратов на основе крови и других целей.

522. Существуют два вида излучения: гамма-излучение - от радиоактивного источника и бета-излучение - электронное излучение с ускорителями электронов высокой энергии, получаемое от ускорителя.

523. С использованием гамма-излучения возможны два режим обработки:

1) порционный (серийный) метод: продукция фиксируется в постоянном положении вокруг источника излучения и не может быть загружена или выгружена, пока действует радиация;

2) непрерывный метод, когда продукция автоматически поступает в камеру, где производится облучение, перемещается там с определенной скоростью, в течение заданного времени по заданному маршруту, а затем выводится из камеры.

524. С использованием бета-излучения продукция перемещается, подвергаясь постоянному или импульсному воздействию мощного электронного пучка, сканирующего в обоих направлениях (туда-обратно) перпендикулярно к пути перемещения продукции.

§2. Ответственность

525. Операции по облучению продукции могут производиться непосредственно производителем лекарственного средства или по

контракту (договору) с организацией, имеющей в распоряжении радиационное оборудование, каждый из них должен иметь соответствующее разрешение.

526. Производитель лекарственного средства несет ответственность за качество продукции, включая результаты воздействия ионизирующего облучения. Организация, производящая радиационную обработку, несет ответственность за то, чтобы каждая упаковка, подвергающаяся ионизирующему облучению, получила необходимую дозу облучения, определенную производителем лекарственного средства.

527. Требуемая доза облучения с указанием допустимых пределов должна быть указана в спецификации на продукцию.

§3. Дозиметрия

528. Дозиметрия - измерение полученной дозы радиации с помощью дозиметров. Понимание принципов работы и правильное использование техники важны для проведения валидации, ввода в действие и контроля за производственным процессом.

529. Калибровка каждой партии (серии) дозиметров должна отвечать требованиям национальных стандартов Кыргызской Республики. Необходимо установить, обосновать и строго соблюдать периодичность калибровки.

530. Для получения калибровочной характеристики обычных дозиметров и определения изменения их поглощающей способности после облучения должен использоваться один и тот же прибор. При использовании различных приборов они должны быть калиброваны в абсолютных единицах поглощения.

531. В зависимости от типа используемых дозиметров необходимо учитывать возможные источники погрешности, вызванные изменениями влажности, температуры, временным интервалом между облучением и измерением, а также поглощенной дозы.

532. Рабочая длина волны прибора, используемого для оценки изменения поглощающей способности дозиметров, и прибора, измеряющего их толщину, должны регулярно калиброваться. Период калибровки зависит от назначения, стабильности и способа применения.

§4. Валидация процесса

533. Валидация процесса заключается в экспериментальном получении и документировании того, что радиационная установка способна в течение длительного времени функционировать в установленных пределах, согласно документации на процесс, а также что проведенные действия, доказывающие, что определенный производственный процесс, например получение продукцией определенной дозы радиации, достигают ожидаемых результатов.

534. Валидация должна включать в себя составление схемы получения дозы облучения для продукции, расположенной определенным

образом внутри облучаемого контейнера.

535. Спецификация на процесс облучения должна включать:

1) описание упаковки продукции;

2) схему укладки продукции внутри контейнера. В случае если в контейнере размещены различные виды продукции необходимо уделить особое внимание на возможность получения размещенной внутри более плотной продукции недостаточной дозировки облучения или затенение других изделий такой продукцией. Каждый способ помещения в контейнер различных видов продукции должен быть описан в спецификации и валидирован;

3) схему расположения контейнеров вокруг источника облучения (порционный (серийный) метод) или маршрут во время перемещения внутри камеры (непрерывный метод);

4) верхний и нижний пределы допускаемых значений дозы, полученной продукцией, и соответствующие методы дозиметрии;

5) верхний и нижний пределы значений дозы, полученной контейнером, и соответствующие методы дозиметрии;

6) другие параметры процесса, включая интенсивность излучения, максимальное время облучения, количество облучений и так далее.

В случае, когда облучение проводится по контракту (договору) третьей стороной, как минимум, подпункты 4 и 5 настоящего пункта должны быть включены в контракт (договор).

§5. Ввод установки в действие

536. Ввод установки в действие заключается в получении и документировании фактов, доказывающих с помощью проведенной валидации, что радиационная установка способна в течение длительного времени функционировать в рамках, определенных спецификацией на процесс. Установленные в соответствии с этим пределы (максимальная и минимальная дозы, полученные облучаемым контейнером) ни при каких условиях изменения в интенсивности облучения не должны приводить к выходу за эти пределы без ведома оператора.

537. Ввод установки в действие должен включать следующие составляющие:

1) оценку основных параметров;

2) составление схемы дозировки;

3) документирование;

4) требования к повторному вводу в действие.

18. Поглощенная доза в продукции зависит от следующих факторов:

1) активности и геометрии источника излучения;

2) расстояния от источника до контейнера;

3) продолжительности облучения, контролируемой таймером или скоростью движения конвейера;

4) состава и плотности материала, включая другую продукцию, расположенную между источником и определенной частью контейнера.

538. Суммарная поглощенная доза зависит также:

1) от маршрута, по которому движутся контейнеры при непрерывном

облучении;

2) от схемы облучения при порционном (серийном) облучении;

3) от количества циклов облучения.

539. В случае непрерывного облучения при фиксированном маршруте или в случае порционного (серийного) облучения при фиксированной схеме облучения, при постоянной интенсивности излучателя и виде продукции, основным параметром установки контролируемым оператором является скорость конвейера или время, установленное на таймере.

540. При разработке схемы облучения камера должна быть заполнена контейнерами с муляжами, эквивалентными продукции или образцами продукции однородной плотности. Дозиметры должны быть расположены как минимум в трех заполненных контейнерах, окруженных аналогичными контейнерами или эквивалентом продукции. Если продукция уложена неравномерно, дозиметры должны быть размещены в большем количестве контейнеров.

541. Расположение дозиметров зависит от размеров облучаемого контейнера. Например, для контейнера размером 1x1x0,5 м подходит расположение дозиметров в виде объемной решетки с шагом 20 см, включая поверхность контейнера. Если предполагаемое расположение областей с максимальной и минимальной дозами известно из предыдущих опытов, часть дозиметров может быть удалена из областей со средней дозой и помещена в области с крайними значениями дозы с шагом 10 см.

542. В результате этой процедуры должны быть определены минимальная и максимальные дозы, полученные продукцией в контейнере и на его поверхности для заданной комбинации параметров установки, плотности продукции и схемы излучения.

543. В идеальном случае для получения схемы облучения следует использовать эталонные дозиметры как наиболее точные. Обычные дозиметры также допускаются, при этом рекомендуется размещать возле них эталонные дозиметры в тех точках, где предполагаются крайние значения дозы облучения, а также в обычных контрольных точках стандартных повторяющихся контейнеров. Полученные значения представляют собой случайные величины, характеристики которых можно установить статистическими методами.

544. Минимальная наблюдаемая доза, измеряемая обычными дозиметрами, необходимая для получения всеми контейнерами минимальной требуемой дозы, должна устанавливаться с учетом случайной погрешности обычных дозиметров.

545. При разработке схемы облучения, параметры излучения необходимо поддерживать постоянными, контролировать и регистрировать. Эти данные вместе с результатами дозиметрии следует сохранять.

546. При облучении электронным пучком поглощенная доза ионизирующего облучения в продукции, зависит от следующих основных факторов:

1) характеристики электронного пучка (энергии электронов, среднего тока), размеров участка сканирования и однородности сканирования;

2) скорости конвейера;

3) состава и плотности продукции;

4) состава, плотности и толщины материала между выходным окном и определенной частью продукции;

5) расстояния от выходного окна до контейнера.

547. Основными параметрами, контролируемыми оператором, являются характеристики электронного пучка и скорость конвейера.

548. При разработке схемы облучения дозиметры должны располагаться между слоями гомогенного абсорбента, имитирующего реальную продукцию, или между слоями реальной продукции однородной плотности так, чтобы хотя бы десять измерений соответствовали максимальной энергии электронов в соответствии с пунктами 541-544 настоящих Правил.

549. При разработке схемы облучения параметры излучения необходимо поддерживать постоянными, контролировать их и регистрировать. Эти данные вместе с результатами дозиметрии следует сохранять.

550. Ввод в действие должен производиться заново всякий раз, когда имеют место изменения процесса или параметров излучателя, способные привести к изменению дозы облучения, получаемой контейнерами с продукцией (например, замена стержней). Объем работ по повторному вводу в действие зависит от степени изменений, внесенных в излучатель или в нагрузку. При наличии сомнений процедуру повторного ввода установки в эксплуатацию следует провести заново.

§6. Помещения

551. Во избежание перекрестной контаминации помещения должны проектироваться и эксплуатироваться таким образом, чтобы разделить облученные и необлученные контейнеры. В случае, если операции с материалами проводятся внутри закрытых контейнеров, нет необходимости отделять фармацевтические материалы от нефармацевтических, если нет риска контаминации. Любая возможность контаминации продукции радионуклидами должна быть исключена.

§7. Технологический процесс

552. Контейнеры с продукцией должны загружаться в соответствии со схемой облучения, полученной в процессе валидации.

553. В течение технологического процесса доза радиации, полученная контейнерами, должна контролироваться в соответствии с валидированными инструкциями по дозиметрии. Зависимость между этой дозой и дозой, поглощенной продукцией внутри контейнера, должна быть установлена при валидации и вводе установки в действие.

554. Для отличия облученных и необлученных контейнеров следует использовать индикаторы радиации, в то же время их нельзя использовать ни как единственные средства маркировки, ни как индикаторы достаточной степени облучения.

555. Одновременную обработку разных видов продукции в одной радиационной камере следует проводить только тогда, когда по результатам ввода установки в действие или из других данных известно, что доза радиации, полученная отдельными контейнерами, находится в заданных пределах.

556. Если установлено, что требуемая доза облучения должна быть получена в течение нескольких сеансов, это должно быть согласовано между производителем лекарственного средства и организацией, проводящей облучение; кроме того, полная доза должна быть получена в течение фиксированного интервала времени. Производитель лекарственного средства должен быть уведомлен о фактах незапланированных перерывов между сеансами облучения, если продолжительность перерывов превышает ранее согласованные значения.

557. Облученная продукция должна быть отделена от необлученной. Способы достижения этого включают в себя использование индикаторов радиации (пункт 554 настоящих правил) и соответствующую планировку помещений (пункт 551 настоящих правил).

558. В режиме непрерывного облучения дозиметры должны быть расположены таким образом, чтобы не менее двух одновременно находились под воздействием радиации.

559. В порционном (серийном) режиме, как минимум, два дозиметра должны находиться в зоне с наименьшим уровнем облучения.

560. В случае режима непрерывного облучения должна быть предусмотрена индикация требуемого рабочего положения источника, а также блокировка положения источника и движения конвейера. Скорость движения конвейера необходимо постоянно контролировать и регистрировать.

561. В порционном (серийном) режиме перемещение источника и время облучения каждой серии должны контролироваться и регистрироваться.

562. Следует корректировать время облучения и скорость движения конвейера с учетом распада или дозарядки источника облучения. Период действия заданных значений скорости и времени облучения должен регистрироваться и соблюдаться.

563. В случае облучения электронным пучком дозиметр должен быть помещен в каждом контейнере в контрольной точке.

564. Необходимо постоянно регистрировать среднее значение тока, энергию электронов, ширину сканирования и скорость конвейера. Эти параметры, за исключением скорости конвейера, должны проверяться с определенным интервалом, установленным при вводе установки в действие, поскольку они подвержены непрерывному изменению.

§8. Документация

565. Количество поступивших контейнеров, а также контейнеров, "прошедших" облучение и "ушедших" с предприятия, должно соответствовать друг другу и количеству, указанному в сопроводительной документации. Любые расхождения должны протоколироваться и расследоваться.

566. Оператор излучающей установки должен письменно указывать дозы, полученные каждым контейнером, входящим в партию (серию).

567. Технологические протоколы и протоколы контроля для каждой серии, прошедшей облучение, должны проверяться и подписываться назначенным ответственным лицом и сохраняться. Метод и место хранения определяются по договоренности между организацией, проводившей облучение, и производителем.

568. Документация, относящаяся к валидации, квалификации и вводу радиационных установок в действие, должна сохраняться в течение одного года после окончания срока годности или в течение пяти лет после выпуска на реализацию последней продукции, прошедшей облучение на установке, в зависимости от того, какой период дольше.

§9. Микробиологический контроль

569. Ответственность за проведение микробиологического контроля лежит на предприятии-производителе лекарственных средств. Это понятие может включать в себя контроль окружающей среды в месте производства продукции и контроль продукции перед облучением, проводимый в соответствии с нормативной документацией.

19. Производство лекарственных препаратов для клинических исследований

§1. Введение

570. Лекарственные препараты, предназначенные для клинических исследований, производятся, как правило, в лабораторных исследованиях по нестандартным методикам, для проведения клинических исследований.

571. Настоящая глава распространяется на составление заказов, доставку и возврат лекарственных препаратов, предназначенных для клинических исследований.

572. Принципы, руководящие материалы и требования, предъявляемые настоящим стандартом, относятся также к производству лекарственных препаратов, предназначенных для клинических исследований.

573. Требования настоящей главы относятся, главным образом, к тем видам деятельности, при которых используются лекарственные препараты для клинических исследований, производимые по нестандартным методикам и характеристики которых не могут быть полностью выявлены на начальных этапах клинической разработки.

§2. Управление качеством

574. Некоторые технологические процессы, используемые при производстве лекарственных препаратов, предназначенных для проведения клинических исследований и не имеющих государственной регистрации, не требуют такой тщательной валидации, как при

производстве зарегистрированных лекарственных препаратов. Спецификации и технологические инструкции на исследуемые лекарственные препараты могут изменяться в процессе их разработки, что предъявляет особые требования к наличию высокоэффективной системы обеспечения качества.

575. Система обеспечения качества, разработанная и контролируемая предприятием-производителем, должна учитывать требования, которые относятся к лекарственным препаратам, предназначенным для клинических исследований, документально оформлена и утверждена спонсором клинического исследования.

576. Операции по упаковке и маркировке часто выполняются после выдачи разрешения на реализацию серии готовой продукции с учетом специфических требований, предъявляемых конкретными требованиями исследований. Эти операции имеют очень большое значение для результатов клинических испытаний. В связи с этим особое внимание уделяется организации самоинспекции или независимого аудита качества, как составной части системы обеспечения качества, в соответствии с требованиями настоящих правил.

§3. Персонал

577. При производстве лекарственных препаратов для клинических испытаний, несмотря на то, что количество персонала обычно мало, необходимо выделить отдельных сотрудников для производства и для контроля качества.

578. Все производственные операции должны выполняться под руководством четко определенного ответственного лица.

579. Персонал, дающий разрешение на выпуск лекарственных препаратов для клинических испытаний должен быть специально подготовлен к осуществлению контроля качества, и знать требования настоящих правил, а также нормативных документов, относящихся к данному виду продукции.

580. Лица, ответственные за выпуск продукции, должны быть независимы от сотрудников, отвечающих за производство.

§4. Помещения и оборудование

581. При производстве лекарственных препаратов для клинических испытаний разные типы лекарственных препаратов могут одновременно изготавливаться и упаковываться в одном помещении, что повышает требования к защите от риска контаминации, включая перекрестную контаминацию.

582. При выпуске отдельных видов лекарственных препаратов производство может быть организовано как отдельный цикл с использованием специально выделенных помещений и оборудования. Поскольку токсичность исходных веществ не всегда известна, особое внимание следует уделять процедурам уборки и дезинфекции, при этом следует учитывать растворимость лекарственных препаратов в различных моющих растворах.

583. При производстве стерильной продукции не допускается снижение требований к валидации стерилизующего оборудования. Валидация стерильных процессов при малом объеме серии связана с некоторыми трудностями; в этих случаях количество заполненных единиц может совпадать с общим количеством произведенной продукции. Заполнение и герметизация часто выполняются вручную, что представляет опасность для стерильности продукции; в этом случае особое внимание следует уделять контролю состояния окружающей среды.

§5. Документация

584. Спецификации (на исходные материалы, первичные упаковочные материалы, промежуточные продукты, нерасфасованную и готовую продукцию), технологические регламенты и инструкции, а также инструкции по упаковке продукции могут часто меняться вследствие накопления новой информации. Каждая новая версия должна учитывать последние данные и быть логически связанной с предыдущей версией. Причины внесения изменений должны протоколироваться.

585. Иногда нет необходимости в составлении производственного регламента (Master Formula) и технологических инструкций, но для всех производственных операций необходимы документально оформленные четкие и адекватные инструкции и протоколы. Протоколы особенно важны для подготовки окончательной версии документации при переходе к серийному производству.

586. Протоколы производства серий лекарственных препаратов должны храниться, по крайней мере, в течение двух лет после завершения клинических испытаний или двух лет после прекращения производства.

587. Заказ может включать в себя изготовление и/или упаковку некоторого числа единиц продукции и/или их отгрузку.

588. Заказ предприятию-производителю продукции на лекарственные препараты для проведения клинических испытаний может выдавать только спонсор. Он должен составляться в письменном виде (хотя может передаваться электронным способом) и быть достаточно подробным во избежание разночтений.

589. Заказ должен быть официально утвержден и быть логически связанным с досье на лекарственный препарат.

590. Вся информация, необходимая для составления подробных письменных инструкций по изготовлению, упаковке, контролю качества, хранению и/или отгрузке, должна содержаться в досье на лекарственный препарат. Досье на лекарственный препарат должно постоянно обновляться, обеспечивая логическую связь с предыдущими версиями.

591. В производственные регламенты и технологические инструкции могут вноситься изменения, вызванные накоплением новой информации, при этом необходимо оценивать любое возможное изменение стабильности и, прежде всего, влияния на биологическую стабильность различных серий готовой продукции.

592. Все изменения должны вноситься в соответствии с письменными инструкциями, утверждаться ответственными лицами и четко протоколироваться.

593. Упаковка и маркировка лекарственных препаратов, предназначенных для клинических испытаний, как правило, являются операциями более сложными с большей степенью опасности возникновения ошибок (которые трудно выявить), чем упаковка зарегистрированных лекарственных препаратов, когда используются готовые этикетки. В связи с этим необходимо уделять особое внимание контролю за маркировкой на этикетках, их учету, контролю за чистотой упаковочной линии и независимому контролю, проводимому сотрудниками отдела контроля качества.

594. Основой инструкции по упаковке, как правило, является заказ. В отличие от правил упаковки, принятых при серийном производстве зарегистрированных лекарственных препаратов, серия лекарственных препаратов, предназначенных для клинических испытаний, может быть разделена на различные упаковочные серии, которые упаковываются по отдельности в разное время.

595. Количество единиц упаковываемой продукции должно быть определено до начала операций по упаковке с учетом количества единиц, необходимых для проведения контроля качества и сохраняемых контрольных образцов. После окончания упаковки и маркировки необходимо подвести баланс упаковочных материалов, нерасфасованной и готовой продукции.

596. Этикетки должны содержать следующую информацию:

- наименование спонсора;
- дозированную лекарственную форму, способ введения, количество доз, а также название/шифр лекарственного препарата и активность/дозировку, в случае открытого исследования;
- номер серии и/или код, позволяющие идентифицировать содержимое и операцию по упаковке;
- идентификационный (рандомизационный) номер испытуемого лица (при необходимости);
- указания по применению;
- надпись "Только для клинического исследования";
- фамилию и инициалы исследователя (если они не включены в код испытания);
- код клинического исследования, позволяющий идентифицировать место испытания (клиническую базу) и исследователя;
- условия хранения;
- срок использования в месяцах/годах (дата истечения срока годности, срок годности или дата переконтроля, при необходимости);
- надпись "Хранить в недоступном для детей месте", за исключением случаев, когда лекарственный препарат предназначен исключительно для использования в условиях стационара.

597. Внешняя упаковка может содержать дополнительно символы или пиктограммы, для пояснения некоторой информации, упомянутой выше, и требование "Возвратить пустую упаковку и неиспользованный лекарственный препарат".

598. В соответствии с заказом может быть предоставлена (при необходимости) дополнительная информация, например предостережения и инструкция по применению.

599. Копии каждого типа этикеток должны храниться в протоколе серии.

600. На первичную упаковку должна быть нанесена информация, перечисленная в пункте 596 настоящих правил, даже в том случае, если указанная информация полностью присутствует на вторичной упаковке.

601. Если на вторичной упаковке указана вся информация, перечисленная в пункте 596 настоящих правил, а первичная упаковка представляет собой маленькие блистеры или ампулы, на которых данная информация не умещается, то на них, по крайней мере, должна быть указана информация, перечисленная в первых трех абзацах пункта 596 настоящих правил, а также способ введения (для ампул).

602. В случае продления срока годности к исследуемому лекарственному препарату должна быть прикреплена дополнительная этикетка, на которой должен быть указан новый срок годности и повторен номер серии. Дополнительная этикетка может быть наклеена поверх старого срока годности, но в целях контроля качества не должна закрывать оригинального номера серии. Операция по перемаркировке может проводиться в исследовательском центре (клинической базе) исследователем или фармацевтом, под контролем второго лица. Она проводится в соответствии с утвержденными инструкциями или в соответствии с условиями контракта (договора). Документированное свидетельство о прикреплении дополнительной этикетки должно быть включено в состав документации по проведению клинического исследования и в протокол серии.

603. Протоколы производства и упаковки серии продукции должны содержать подробную информацию, достаточную для прослеживания всей последовательности операций, а также все существенные замечания, дающие новую информацию о продукции и позволяющие улучшить производственный процесс.

§6. Производство

604. Постоянство технологического процесса в значительной степени зависит от качества исходного сырья. Поэтому его химические и физические свойства должны быть четко определены, внесены в спецификации и подлежать контролю. Спецификации на лекарственные вещества должны быть как можно более исчерпывающими и соответствовать современному уровню знаний. В ходе разработки лекарственного препарата спецификации на исходные вещества как на лекарственные, так и на вспомогательные должны периодически пересматриваться и при необходимости актуализироваться.

605. Для выявления причины и, при необходимости, выдачи разрешения на любое изменение в технологическом процессе, необходимо иметь подробную информацию о качестве лекарственных и вспомогательных веществ.

606. На этапе разработки не всегда можно провести валидацию методик. Из-за этого трудно заранее установить многие критические технологические параметры и методы их внутрипроизводственного контроля. В этих случаях критические параметры выбираются по аналогии. Ключевой персонал должен уделять особое внимание составлению всех необходимых инструкций и их своевременному обновлению на основе накопленного опыта.

607. Расчет выхода продукции является одной из основных составляющих производственных операций. Необходимо постоянно проводить сравнение действительного и теоретического выхода и исследовать причины любых существенных отклонений.

608. Инактивация/удаление вирусов и/или других биологических примесей, при возможности, должна проводиться в объеме не меньшем, чем это принято для зарегистрированных лекарственных препаратов. Инструкции по методике очистки должны разрабатываться с учетом недостаточности информации о токсичности лекарственного препарата, предназначенного для клинического исследования, и содержать четкую информацию по указанному вопросу. В тех случаях, когда процессы (например, смешивание) не прошли валидацию, необходимо проводить дополнительные испытания контроля качества.

§7. Требования, предъявляемые к препарату сравнения

609. В клинических исследованиях, когда исследуемый лекарственный препарат сравнивается с зарегистрированным препаратом, необходимо обеспечить целостность и качество препарата сравнения (лекарственной формы, упаковочных материалов, условий хранения и прочее). Если необходимо провести существенные изменения лекарственного препарата, объем информации о нем (например, по стабильности, сравнительной растворимости, биодоступности) должен быть достаточным для гарантии того, что эти изменения не окажут существенного влияния на его исходные качественные характеристики.

610. Срок годности препарата сравнения, указанный на оригинальной упаковке, был определен для данной упаковки и не может быть таким же для переупакованного препарата. Поэтому спонсор обязан, руководствуясь природой препарата, характеристикой упаковки и условиями, в которых будет храниться этот препарат, определить подходящий срок годности и указать его на этикетке. Новый срок годности не может быть более длительным, чем срок годности, указанный на оригинальной упаковке. В отсутствие данных о стабильности препарата, или если стабильность не может быть обеспечена в ходе проведения клинического испытания, новый срок годности не может превышать 25 процентов времени между датой переупаковки и датой истечения прежнего срока годности, или шести месяцев от даты переупаковки препарата.

§8. Рандомизационный код

611. Необходимо иметь инструкции, в которых четко описаны все

операции (формирование, распределение, обращение и хранение) с любым рандомизационным кодом, используемым для упакованных лекарственных препаратов для клинических исследований.

§9. Слепой метод

612. Необходимо разработать систему, позволяющую точную идентификацию "слепых" препаратов. Эта система, наряду с рандомизационным кодом и рандомизационным списком, должна позволять правильно идентифицировать лекарственный препарат, включая любую необходимую прослеживаемость к коду и номеру серии лекарственного препарата до операции по его слепому разделению.

613. Необходимо сохранять образцы "слепых" лекарственных препаратов, предназначенных для проведения клинических исследований.

§10. Контроль качества

614. Поскольку многие технологические процессы не могут быть стандартизованы и валидированы, возрастает роль проведения испытаний конечного средства на соответствие требованиям спецификации.

615. Контроль качества должен уделять особое внимание соответствию тем требованиям спецификации, которые имеют отношение к эффективности лекарственных препаратов, а именно:

- точности терапевтической или разовой дозы (гомогенности, однородности дозирования);
- высвобождению активных веществ (растворимости, времени растворения и тому подобное);
- оценке стабильности (при необходимости, в условиях ускоренного старения и стрессовых условиях), определению предварительных условий хранения и срока годности препарата.

616. При необходимости, контроль качества должен включать в себя подтверждение соответствия внешнего вида, запаха и вкуса "слепых" лекарственных препаратов.

617. Ответственность за сохранность контрольных образцов каждой серии исследуемых лекарственных препаратов несет ответственность предприятие-производитель или импортер, который выпустил эту серию для использования в Кыргызской Республике.

618. Контрольные образцы должны храниться в первичной упаковке, используемой при испытании, или в упаковке, пригодной для хранения нерасфасованного лекарственного препарата. Образцы сохраняются не менее одного года после окончания срока годности, или двух лет после окончания клинических исследований, в зависимости от того, что наступит позднее. В случае если образец хранится не в упаковке, используемой при клиническом исследовании, то для установления правильного срока годности должны быть доступны данные о стабильности при хранении в этой упаковке.

§11. Выдача разрешения на выпуск серии

619. Выдача разрешения на выпуск лекарственного препарата может проводится в два этапа (до и после окончательной упаковки). В этом случае должны соблюдаться следующие требования:

- при проведении оценки нерасфасованной продукции должны быть рассмотрены все существенные факторы, включая условия производства, результаты внутрипроизводственного контроля, обзор производственной документации, а также соответствие спецификаций требованиям досье на лекарственный препарат и заказу;
- при проведении оценки готового лекарственного препарата помимо всех факторов, включенных в оценку нерасфасованной продукции, следует рассматривать условия, при которых проводится упаковка, результаты внутрипроизводственного контроля, обзор документации по упаковке и маркировке, а также соответствие спецификаций требованиям досье на лекарственный препарат и заказу.

§12. Свободное перемещение

620. Поскольку выдача разрешений на выпуск лекарственных препаратов для клинических исследований ("технический зеленый свет") осуществляется персоналом соответствующей квалификации, то при наличии документального свидетельства о проведении процедур контроля и выпуска продукции не требуется проведение анализов качества после отгрузки ее в другие государства, имеющие с Кыргызской Республикой соответствующие соглашения.

§13. Контракт (договор) на производство и проведение анализов

621. В контракте (договоре) необходимо четко оговаривать использование лекарственных препаратов для клинических исследований. Необходимо тесное взаимодействие между контрагентами.

§14. Рекламации

622. Заключения по результатам любого расследования, проведенного в связи с рекламацией, следует обсуждать совместно со спонсором и производителем лекарственного препарата, или лицами, ответственными за производство, и лицами, проводящими клиническое исследование, с целью оценки возможного влияния рекламации на само исследование и на разработку данного лекарственного препарата.

§15. Отзыв и возврат

623. Действия по возврату лекарственных препаратов для клинических исследований (например, отзыв бракованного препарата, возврат после завершения испытания, возврат препаратов с истекшим сроком годности) должны проводиться в соответствии с утвержденными инструкциями.

624. Помимо лица, ответственного за отзыв, с инструкциями должны быть ознакомлены спонсор клинического исследования, исследователь и наблюдатель.

§16. Отгрузка. Возврат. Уничтожение

625. Отгрузка, возврат и уничтожение неиспользованной продукции должны выполняться в соответствии с письменными инструкциями.

626. Отгрузка лекарственных препаратов, предназначенных для клинических исследований, выполняется в соответствии с указаниями, изложенными спонсором в заказе на отгрузку.

627. Лекарственный препарат направляется в адрес исследователя только после прохождения процедуры выпуска продукции, включающей в себя две стадии: выпуск продукции после контроля качества ("технический зеленый свет") и разрешение на использование продукции, выдаваемое спонсором ("подтверждающий зеленый свет"). Оба разрешения должны быть оформлены документально и сохранены.

628. Упаковка должна обеспечивать сохранность и безопасность продукции при транспортировании и промежуточном хранении. Необходимо выявлять факты вскрытия и нарушения внешней упаковки при транспортировании.

629. Спонсор должен обеспечивать отгрузку продукции надлежащего качества и доставку ее по нужному адресу.

630. Необходимо хранить опись поставки, составленную производителем, особенно идентификации адресатов поставок.

631. Перемещение исследуемых лекарственных препаратов из одного исследовательского центра (клинической базы) в другой допускается только в исключительных случаях и разрешается в случае исследования очень дорогих лекарственных препаратов, ограниченного количества лекарственного препарата, имеющегося в наличии для проведения клинического исследования или в чрезвычайных ситуациях. Такие перемещения должны регулироваться утвержденными инструкциями. Они должны быть разными в зависимости от первоначального места хранения препарата, предназначенного для перемещения (со склада, находящегося под контролем спонсора, или из аптеки исследовательского центра (клинической базы), или от исследователя). Если перемещаемый препарат хранился непосредственно у исследователя, а не в аптеке, прежде чем использовать этот препарат в другом исследовательском центре (клинической базе), необходимо предпринять необходимые меры предосторожности и контроля. Как правило, для подтверждения, что препарат все еще подходит для целевого использования и новой отгрузки, его следует возвратить спонсору для повторного проведения испытаний на соответствие этого препарата требованиям спецификации.

632. Возврат лекарственных препаратов, предназначенных для клинических исследований, должен производиться на условиях, определенных спонсором и изложенных в письменных инструкциях, утвержденных руководством.

633. Возвращенная продукция должна быть четко промаркирована и

храниться в специально предназначенных зонах. Необходимо вести и хранить протоколы инвентаризации возвращенной продукции.

634. Спонсор несет ответственность за уничтожение неиспользованных лекарственных препаратов, предназначенных для проведения клинических исследований. Не допускается уничтожение продукции производителем без получения разрешения от спонсора.

635. Протоколы уничтожения продукции должны быть составлены так, чтобы можно было проследить все операции. Эти протоколы должны храниться у спонсора.

636. Если уничтожение продукции поручается предприятию-производителю, он должен предоставить спонсору сертификат или акт об уничтожении продукции. Эти документы должны содержать номера серий и реальное количество уничтоженной продукции.

20. Дополнительное руководство по проведению валидации и квалификации

§1. Общие положения

637. В настоящей главе приводятся общие требования к проведению валидации и квалификации при производстве лекарственных средств.

638. С целью доказательства соответствия параметров критических процессов (оборудования) заданным требованиям, производители лекарственных средств должны проводить валидацию процессов и квалификацию оборудования, используемых при производстве лекарственных средств. Валидация и/или квалификация также проводится при существенных изменениях в помещениях, оборудовании и процессах, которые могут оказать влияние на качество продукции. Для определения области и объема работ при проведении валидации следует использовать подход, основанный на оценке рисков.

§2. Планирование работ по валидации и квалификации

639. Все работы по валидации проводятся в плановом порядке. Следует четко определить и документально оформить все ключевые элементы в валидационном мастер-плане (далее - ВМП) или эквивалентном ему документе.

640. ВМП следует составлять как итоговый документ в лаконичной, точной и четкой форме.

В ВМП должны быть включены, по крайней мере, следующие данные:

- цель проведения валидации;
- организационная схема проведения валидации;
- перечень всех помещений, систем, оборудования и процессов, подлежащих валидации;
- формы ведения документации (протоколов и отчетов);
- этапы и график выполнения работ;
- контроль изменений;
- ссылки на существующие нормативные документы.

641. В случае выполнения больших проектов может потребоваться

разработка отдельных ВМП.

§3. Документация

642. Требования к проведению валидации и квалификации должны быть разработаны в утвержденной методике, в которой были бы изложены требования к критическим процессам (оборудованию) и критерии приемлемости.

643. В ходе проведения валидации и/или квалификации, которая содержит ссылки на инструкции и методики по проведению валидации и/или квалификации, полученные результаты с объяснением любых отклонений и необходимыми выводами, включая рекомендации по внесению изменений с целью исправления недостатков, следует документально оформлять с соответствующим обоснованием.

644. После удовлетворительного завершения валидации и/или квалификации оформляется заключение о возможности перехода к следующему этапу валидации и/или квалификации.

§4. Квалификация (qualification)

645. Первым этапом квалификации новых помещений, систем или оборудования может являться квалификация проекта (Design qualification DQ).

646. Следует показать и документально оформить соответствие проекта требованиям настоящего Регламента.

647. Квалификация установленного оборудования (Installation qualification - IQ) выполняется для новых или реконструированных помещений, систем и оборудования.

648. При квалификации установленного оборудования проверяются:

- соответствие монтажа оборудования, трубопроводов, систем обслуживания проекта и другой технической документации;
- наличие инструкций по эксплуатации и техническому обслуживанию;
- наличие документации по калибровке (поверке);
- соответствие материалов и оборудования установленным требованиям.

649. При проведении квалификации установленного оборудования могут выполняться и другие работы.

650. Квалификация функционирующего оборудования (Operational qualification - OQ) выполняется после успешного завершения квалификации установленного оборудования.

651. При квалификации функционирующего оборудования выполняются:

- проверки и испытания, исходя из специфических особенностей процессов, систем и оборудования;
- испытания функционирования оборудования при рабочих параметрах, равных верхним и нижним допустимым пределам, а при необходимости - и в условиях "наихудшего случая".

652. При проведении квалификации функционирующего оборудования

могут выполняться и другие работы.

653. После завершения квалификации оборудования в функционирующем состоянии должны быть разработаны инструкции по эксплуатации, калибровке (поверке) и очистке оборудования, проведено обучение персонала и налажена система предупредительного технического обслуживания. После этого можно проводить официальную приемку помещений, систем и оборудования.

654. Квалификация в условиях эксплуатации (Performance qualification - PQ) выполняется после успешного завершения квалификации установленного оборудования и валидации функционирующего оборудования.

655. При квалификации в условиях эксплуатации выполняются:

- проверки (испытания) с использованием реальных материалов, аттестованных заменителей или имитаторов средства, с учетом специфики процессов, помещений, систем и оборудования;
- проверки в условиях эксплуатации, когда рабочие параметры равны верхним и нижним допустимым пределам.

656. Несмотря на то, что квалификация в условиях эксплуатации рассматривается как отдельный вид деятельности, в некоторых случаях она может выполняться в сочетании с квалификацией функционирующего оборудования.

657. При проведении валидации (квалификации) используемых помещений, систем и оборудования необходимо получить данные, обосновывающие и подтверждающие соответствие рабочих критических параметров и пределов заданным требованиям. Помимо этого, следует документально оформить инструкции и протоколы по проведению калибровки, очистки, профилактическому и техническому обслуживанию, и обучения персонала.

§5. Валидация процесса

658. Изложенные в настоящем разделе требования и принципы распространяются на производство готовых лекарственных средств. Они относятся к первоначальной валидации новых производственных процессов, последующей валидации измененных процессов и повторной валидации.

659. Как правило, валидация производственного процесса завершается до начала реализации продукции (перспективная валидация). В исключительных случаях, когда это невозможно, может оказаться необходимым проведение валидации процесса в ходе производства (текущая валидация). Действующие в течение некоторого времени процессы также подлежат валидации (ретроспективная валидация).

660. Следует выполнить квалификацию помещений, оборудования, процессов и валидацию аналитических методов контроля. Персонал, выполняющий валидацию (квалификацию), должен пройти соответствующее обучение.

661. Следует периодически оценивать функционирование помещений, оборудования, систем и процессов с целью подтверждения их работы в

соответствии с заданными требованиями.

662. В состав работ по перспективной валидации включаются:

- краткое описание процесса;
- перечень критических стадий процесса, которые подлежат исследованию;
- перечень используемого оборудования, помещений, включая контрольное, измерительное и регистрирующее оборудование с указанием наличия документов по калибровке (поверке);
- спецификации на готовую продукцию;
- перечень используемых аналитических методов;
- предлагаемые виды внутрипроизводственного контроля и критерии приемлемости;
- дополнительные испытания и критерии приемлемости, выполнение валидации аналитических методов (при необходимости);
- план проведения отбора проб;
- методы регистрации и оценки результатов;
- обязанности и ответственность лиц причастных к валидации;
- предполагаемый график выполнения работ.

663. При проведении перспективной валидации могут выполняться и другие работы.

664. При выполнении этих работ (включая использование специфицированных материалов) может быть произведено несколько серий готовой продукции при обычных условиях. Теоретически число производственных циклов и наблюдений должно быть достаточным, чтобы выявить тенденции изменения параметров и получить достоверные данные для оценки. Как правило, считается достаточным выполнить три последовательных производственных цикла (выпустить три серии) в пределах заданных параметров, чтобы выполнить валидацию процесса.

665. Размер серии при валидации должен быть таким же, как и при серийном выпуске продукции.

666. Если предполагается реализация или поставка серий, произведенных при валидации, то условия их изготовления должны полностью соответствовать требованиям настоящего Регламента и регистрационного досье, включая успешное проведение валидации.

667. В исключительных случаях допускается не завершать выполнение программы валидации до начала серийного производства.

668. Решение о проведении текущей валидации должно быть обосновано, документально оформлено и утверждено имеющими на это право лицами.

669. К документации по проведении текущей валидации предъявляются те же требования, что и при проведении перспективной валидации.

670. Ретроспективная валидация допускается только для хорошо отлаженных процессов и не приемлема в случае, если недавно были внесены изменения в состав продукции, технологический процесс или оборудование.

671. Ретроспективная валидация должна основываться на предшествующих данных. При этом требуется разработка специальной инструкции и проведение анализа результатов данных предшествующей

эксплуатации с выводами и рекомендациями.

672. Исходными данными для проведения ретроспективной валидации являются протоколы производства и упаковки серий продукции, контрольные карты производства, журналы проведения технического обслуживания, данные об изменении в персонале, изучения потенциальных возможностей процесса, данные о готовой продукции, включая карты тенденций, а также результаты изучения стабильности при хранении.

673. Серии продукции, отобранные для проведения ретроспективной валидации, должны представлять репрезентативную выборку для всех серий, изготовленных в течение рассматриваемого периода, включая серии, которые были признаны неудачными (несоответствующими спецификациям), и должны быть достаточными по размеру, чтобы показать стабильность процесса. При проведении ретроспективной валидации процесса, для получения данных, достаточных в количестве и разнообразии, могут потребоваться дополнительные испытания архивных образцов продукции.

674. Для оценки стабильности процесса при ретроспективной валидации, как правило, следует выполнить анализ данных по десяти-тридцати последовательно произведенным сериям. Может проверяться и меньшее число серий, при наличии соответствующего обоснования.

675. Валидация процессов очистки выполняется с целью подтверждения эффективности методов очистки. При этом должны быть заданы допустимые пределы на остатки продукции, моющих средств и микробиологической контаминации. Эти пределы должны быть реально достижимыми и проверяемыми.

676. Для определения установленных пределов остатков продукции или контаминантов следует использовать валидированные аналитические методы, имеющие достаточную чувствительность.

677. Как правило, валидацию процессов очистки следует проводить только для поверхностей, соприкасающихся с продуктом. Следует также принимать во внимание детали оборудования, не вступающие в контакт с продуктом. Также следует валидировать длительность интервалов времени между окончанием процесса и очисткой, а также очисткой и началом следующего использования. Следует определить методы очистки и интервалы времени между проведением очистки.

678. Для методов очистки близких видов продукции и процессов считается приемлемым выбрать репрезентативный ряд аналогичных материалов и процессов. В таких случаях можно провести одно валидационное исследование с использованием метода "наихудший случай", при котором учтены все критические факторы.

679. Для валидации метода очистки достаточно, как правило, успешного проведения трех последовательных циклов очистки.

680. Метод "проверять, пока не будет чисто" не может рассматриваться в качестве замены валидации процесса очистки.

681. В качестве исключения при проведении валидации очистки вместо самих веществ можно использовать материалы, которые имитируют физико-химические свойства удаляемых веществ, если последние являются токсичными или опасными.

§6. Контроль изменений

682. Следует иметь в доступном месте письменные инструкции с описанием действий, которые следует предпринять, если предполагается внести изменения в исходные материалы, компоненты средства, технологическое оборудование, окружающую производственную среду (или площадку), метод производства или контроля или другие любые изменения, которые могут повлиять на качество средства или воспроизводимость процесса.

683. Методы проведения контроля изменений должны предусматривать получение достаточно полных данных, чтобы убедиться, что в измененном процессе будет производиться продукт требуемого качества в соответствии с требованиями нормативной документации.

684. Все изменения, которые могут оказать влияние на качество продукции или воспроизводимость процесса, должны быть обоснованы, документально оформлены и утверждены. Следует оценить возможное влияние изменения в помещениях, системах или оборудовании на продукцию, включая проведение анализа рисков и определить необходимость и объем работ по повторной валидации (ревалидации).

§7. Ревалидация (повторная валидация)

685. Следует проводить периодическую оценку помещений, систем, оборудования и процессов, включая процессы очистки, для подтверждения их соответствия заданным требованиям. Если существенные изменения отсутствуют, то вместо проведения ревалидации, достаточно составить отчет, свидетельствующий, что помещения, системы, оборудование и процессы соответствуют предъявляемым требованиям.

21. Выпуск по параметрам

§1. Принципы

686. Определение "выпуск по параметрам", используемое в данном приложении, основано на определении, предложенном Европейской организацией по качеству. Оно подразумевает выпуск продукции на основе данных о значениях параметров, полученных в ходе процесса производства, и данных о соответствии производственного процесса требованиям надлежащей производственной практики (GMP), которые гарантируют, что выпускаемая продукция имеет требуемое качество.

Выпуск по параметрам должен отвечать основным требованиям настоящего Регламента.

§2. Выпуск по параметрам

687. Проведение полного комплекса проверок и контроля

установленных параметров, проводимых в процессе производства, может обеспечить более высокую степень соответствия готовой продукции предъявляемым требованиям, чем проведение испытаний готового средства.

688. Контроль отдельных показателей готовой продукции может быть заменен контролем параметров технологического процесса при производстве продукции. Разрешение на выпуск по параметрам выдается, пересматривается или изымается лицами, ответственными за оценку качества продукции, совместно с компетентными лицами, осуществляющими контроль качества лекарственных средств.

§3. Выпуск по параметрам для стерильной продукции

689. В этой главе рассматривается только та сторона выпуска по параметрам, которая касается рутинного выпуска готовой продукции без проведения испытания на стерильность. Отмена испытания на стерильность является обоснованной только при наличии данных валидации, доказывающих, что достигаются установленные, прошедшие валидацию, условия стерилизации.

690. Испытание на стерильность, вследствие статистических ограничений метода, предоставляет возможность обнаружения только значительных нарушений системы обеспечения стерильности.

691. Выпуск по параметрам может быть разрешен только в том случае, если данные, полученные в процессе стерилизации серии продукции, гарантируют, что разработанный и валидированный для обеспечения стерильности продукции процесс соответствует предъявляемым требованиям.

692. В настоящее время выпуск по параметрам может быть разрешен только для препаратов, проходящих стерилизацию на завершающей стадии в их окончательной первичной упаковке.

693. Для выпуска по параметрам могут рассматриваться методы стерилизации (пар, сухой жар и ионизирующее излучение), соответствующие требованиям действующей фармакопеи.

694. Выпуск по параметрам не применяется при производстве новых лекарственных препаратов, так как период времени, в течение которого получены удовлетворительные результаты испытания на стерильность, будет одной из составляющих критериев приемлемости. В отдельных случаях, когда данные испытания на стерильность, уже имеющиеся для других препаратов, могут рассматриваться как имеющие силу для нового препарата, в который внесены только незначительные изменения с точки зрения обеспечения стерильности.

695. Следует провести анализ рисков системы обеспечения стерильности, обратив особое внимание на оценку случаев выпуска нестерильной продукции.

696. Предыдущий опыт работы производителя должен свидетельствовать о соответствии его производства требованиям настоящего Регламента.

697. При оценке соответствия производства требованиям настоящего Регламента следует учитывать выявленные случаи нарушения

стерильности продукции, результаты испытаний на стерильность данного препарата, а также результаты испытания на стерильность препаратов, стерилизуемых таким же или аналогичным способом.

698. Рабочий участок производства и стерилизации, как правило, должны обслуживать квалифицированный инженер, имеющий опыт работы по обеспечению стерильности, и квалифицированный микробиолог.

699. Разработка и первоначальная валидация конкретного препарата должны гарантировать, что при соблюдении всех условий целостность и качество системы стерилизации продукции будет сохранена.

700. К рассмотрению изменений должны привлекаться лица, ответственные за обеспечение стерильности, что должно быть учтено в системе контроля изменений.

701. Следует организовать систему контроля микробиологической контаминации препарата до проведения его стерилизации.

702. Следует исключить возможность перепутывания между продукцией, прошедшей стерилизацию, и непростерилизованной продукцией, что может быть обеспечено путем физического разделения продукции или с использованием электронных систем, прошедших валидацию.

703. Протоколы стерилизации должны проверяться на соответствие требованиям спецификации с использованием, по крайней мере, двух независимых систем. Такой контроль может осуществляться с использованием двух сотрудников или с использованием прошедшей валидацию компьютерной системы плюс сотрудник.

704. Перед выпуском каждой производственной серии препарата следует дополнительно подтвердить, что:

- выполнены все плановые работы по обслуживанию и проведены все рутинные проверки используемого стерилизатора;
- все ремонтные работы и модификации стерилизатора утверждены инженером по обеспечению стерильности и микробиологом;
- все оборудование прошло калибровку;
- срок действия валидации стерилизатора для данной загрузки обрабатываемой продукции не истек.

705. В том случае, если получено разрешение на выпуск по параметрам, решения о выпуске или отбраковке производственной серии должны основываться на утвержденных требованиях спецификации. При несоответствии простерилизованной продукции требованиям спецификации выпуск продукции не допускается даже при условии успешного проведения испытания на стерильность.

22. Досье производственного участка

§1. Общие положения

706. Досье производственного участка - документ, подготовленный производителем и содержащий специальную и фактическую информацию о соблюдении требований надлежащей производственной практики при производстве и/или контроле лекарственных средств на данном

участке, а также о любых тесно взаимосвязанных работах в примыкающих и соседних зданиях.

707. В случае если на данном участке осуществляется только часть операций по производству и контролю лекарственных средств, то досье производственного участка должно описывать только их (например, упаковку, проведение испытаний, хранение и тому подобное).

708. Досье производственного участка составляет часть отчета инспектора о проведенной инспекции на соответствие требованиям надлежащей производственной практики.

709. Досье производственного участка должно быть кратким, насколько это возможно, и его объем не должен превышать 25-30 страниц формата А4. Все листы должны быть пронумерованы.

710. Каждая часть досье должна начинаться с нового листа, чтобы ее можно было актуализировать и заменять соответствующие листы.

711. По возможности, вместо описания следует использовать простые планы, рисунки, схемы, которые должны быть размещены на листе формата А4. Объем описательной части должен быть ограничен. Если требуется более подробная информация, то она должна быть дана инспектором в соответствующей части его отчета.

712. Досье производственного участка должно иметь:

- общую информацию;
- краткую информацию о предприятии-производителе (включая название и адрес), отношение к другим участкам и, особенно, любая информация, относящаяся к пониманию производственных операций;
- информацию по производству лекарственных средств, зарегистрированных в установленном законодательством порядке;
- информация о любой другой производственной деятельности, осуществляемой на данной технологической линии (участке) (далее - участок);
- название и точный адрес участка, включая телефон, факс и номера телефонов, работающих круглосуточно;
- виды продукции, производимой на данном участке (включая информацию о любых особо токсичных или опасных веществах, используемых в работе, со ссылкой на способ их производства);
- использование специально предназначенных технических средств или на основании принципа проведения кампаний;
- краткое описание участка (размер, расположение, непосредственно окружающая его среда и другая производственная деятельность на участке);
- количество сотрудников, занятых в производстве, контроле качества, хранении и распределении (дистрибуции);
- использование посторонней научной, аналитической или другой технической помощи, относящейся к производству и анализу;
- краткое описание системы управления качеством предприятия-производителя или фирмы, ответственной за производство.

§2. Персонал

713. Информация о персонале должна включать:

- организационную схему, в которой перечислены мероприятия по обеспечению качества, включая изготовление и контроль качества;
- квалификацию, опыт и обязанности руководящего персонала;
- описание, в общих чертах, мероприятий по основному обучению и обучению на местах, по ведению протоколов;
- требования к здоровью персонала, занятого в производстве;
- гигиенические требования к персоналу, в частности, к одежде.

§3. Помещения и оборудование

714. Информация о помещениях должна включать:

- простой план или описание производственных зон с указанием масштаба (архитектурные и инженерные чертежи не требуются);
- тип конструкции и отделки;
- краткое описание вентиляционных систем;
- специальные зоны для работы с высокотоксичными, опасными и сенсибилизирующими веществами;
- классификация комнат для производства стерильных препаратов;
- краткое описание систем водоснабжения (желательно приложить схематические чертежи), включая санитарную обработку;
- техническое обслуживание (описание программ планируемого профилактического обслуживания и системы его протоколирования).

715. Более подробное описание должно быть дано для критических зон с потенциальным риском контаминации с потоком воздуха, в данном случае желательно приложить схематические чертежи систем.

716. Информация об оборудовании должна включать:

- краткое описание основного технологического оборудования и оборудования контрольных лабораторий (перечень оборудования не требуется);
- техническое обслуживание (описание программ планируемого профилактического обслуживания), включая систему протоколирования;
- квалификация и калибровка, включая систему протоколирования.

§4. Санитария

717. Информация о проведенных мероприятиях по санитарии должна включать наличие письменных спецификаций и методик по очистке производственных зон и оборудования.

§5. Документация

718. Информация о документации должна содержать:

- мероприятия по подготовке, пересмотру и распределению необходимой для производства документации;
- описание документации, относящейся к качеству препарата, которая больше нигде не упоминается (например, микробиологический контроль воздуха и воды).

§6. Технологический процесс

719. Информация о технологическом процессе должна содержать:
- краткое описание технологических процессов с приложением по возможности технологических схем, таблиц, в которых указаны важные параметры;
- мероприятия по работе с исходным сырьем, упаковочными материалами, нерасфасованной и готовой продукцией, включая отбор проб, карантин, выдачу разрешения на выпуск и хранение;
- мероприятия по работе с забракованным сырьем или продукцией;
- краткое описание общей политики относительно валидации процессов.

§7. Контроль качества

720. Информация о контроле качества должна содержать:
- описание системы контроля качества и деятельности отдела контроля качества;
- методики по выдаче разрешения на выпуск готовой продукции;
- производство и анализ по контракту (договору);
- описание способа оценки исполнителя на соответствие требованиям надлежащей производственной практики.

§8. Дистрибуция, рекламации и отзыв продукции

721. Информация по дистрибуции, рекламации и отзыву продукции должна содержать:
- мероприятия по распределению (дистрибуции) и систему протоколирования;
- мероприятия по работе с рекламациями и отзыву продукции.

§9. Самоинспекция

722. Информация по самоинспекции должна включать краткое описание процедуры проведения самоинспекции.

23. Подтверждение соответствия серии продукции с целью ее выпуска, выполняемое уполномоченным лицом

§1. Область применения

723. Настоящая глава устанавливает порядок подтверждения соответствия лекарственных средств, выполняемого уполномоченным лицом, и требования к посерийному выпуску серий лекарственных средств на реализацию.
724. Настоящая глава специально рассматривает случаи, когда производство серии продукции или проведение анализов разделено на несколько этапов, выполняемых в разных местах или различными

производителями, а также когда серия промежуточной или нерасфасованной готовой продукции разделяется на две и более серий готовой продукции.

725. Настоящая глава распространяется и на лекарственные средства, предназначенные для клинических испытаний, производство которых имеет свои особенности (глава 19 настоящих Правил).

726. Настоящая глава не охватывает все возможные случаи подтверждения соответствия и не относится к выпуску продукции, находящейся под государственным контролем, а также продукции, выпуск которой регламентируется специальными требованиями, такой как препараты крови или иммунные препараты.

727. Основные требования к выпуску серии продукции приводятся в регистрационном досье. Ни одно из положений настоящей главы не может использоваться, если оно выходит за рамки установленных требований.

§2. Принципы

728. Каждая серия готовой продукции должна получить от уполномоченного лица подтверждение соответствия установленным требованиям до выпуска в реализацию (продажу и поставку) на внутреннем рынке или на экспорт.

729. Целью контроля за выпуском серии продукции в реализацию является:

- обеспечение гарантии того, что производство и контроль серии продукции соответствуют установленным требованиям на производство регистрационного досье и правилам надлежащей производственной практики третьей страны, признанным эквивалентными настоящему стандарту до выпуска в реализацию;
- обеспечение гарантии того, что уполномоченное лицо, которое выдало разрешение на реализацию серии, и соответствующие протоколы могут быть быстро определены (найдены) в случае рекламации или отзыва продукции.

§3. Введение

730. Производство серии лекарственных средств, включая контроль качества, разделяется на этапы, которые могут выполняться в различных местах и различными производителями. Каждая стадия должна выполняться согласно требованиям настоящего Регламента и действующего законодательства Кыргызской Республики, что должно быть принято во внимание уполномоченным лицом.

731. На практике, как правило, одно Уполномоченное лицо не может знать в деталях каждый этап производства. Уполномоченное лицо, которое подтверждает соответствие серии готовой продукции, по отдельным вопросам может опираться на заключения других лиц. В таких случаях уполномоченное лицо должно быть заранее уверено в надежности этих заключений, исходя из личного опыта или по рекомендации других уполномоченных лиц внутри системы качества,

которое данное уполномоченное лицо приняло.

732. При выполнении отдельных этапов производства третьей стороной аналогичные требования к производству и проведению испытаний предъявляются и к этому участнику производства. В этом случае производство лекарственных средств также должно осуществляться в соответствии с установленными требованиями на производство и регистрационным досье.

§4. Общие положения

733. Различные этапы производства, импортирования, контроля и хранения одной и той же серии продукции могут выполняться в разных местах. Все эти места и производственные площадки должны осуществлять деятельность под контролем, по крайней мере, одного уполномоченного лица, подтверждающего соответствие этой серии установленным требованиям до ее выпуска в реализацию.

734. Различные серии продукции могут производиться или импортироваться и реализовываться в различных странах, имеющих с Кыргызской Республикой соглашение о взаимном признании условий производства и реализации. В этом случае производитель, имеющий право на выпуск продукции в реализацию, должен иметь в своем распоряжении точное указание адреса площадки, на которой была выпущена конкретная серия продукции, и информацию об уполномоченном лице, ответственном за выдачу разрешения на выпуск этой серии.

735. Уполномоченное лицо, подтверждающее соответствие серии готовой продукции установленным требованиям, перед выдачей разрешения на реализацию может основывать свое решение на личном знании всех используемых в производстве помещений и процессов, опыте участвовавшего в производстве персонала и применяемой системы качества. Оно может также опираться на подтверждении со стороны одного или более уполномоченных лиц соответствия промежуточных этапов производства установленным требованиям. Заключение со стороны других уполномоченных лиц должно быть оформлено документально и должно четко обозначать вопросы, которые подтверждает этот документ.

736. Упомянутое выше заключение требуется в том случае, когда уполномоченное лицо хочет положиться на подтверждение со стороны другого Уполномоченного лица. Это соглашение не должно противоречить положениям настоящего Регламента. Уполномоченное лицо, подтверждающее соответствие серии готовой продукции, должно гарантировать соблюдение договоренностей и требований к процедурам, определенным в указанном документе. Форма документа определяется сторонами (например, в виде инструкции в рамках организации или договора между различными организациями).

737. Это заключение должно включать обязательство со стороны поставщика нерасфасованного или промежуточного средства об извещении получателя(ей) продукции обо всех отклонениях, результатах, выходящих за рамки спецификаций, несоответствии требованиям правил надлежащей практики производства, исследованиях,

рекламациях или других событиях, которые должно принимать во внимание уполномоченное лицо, ответственное за подтверждение соответствия серии готовой продукции установленным требованиям.

738. При использовании систем с компьютерным управлением и контролем для документального оформления подтверждения соответствия и разрешения на выпуск серии продукции следует руководствоваться правилами, приведенными в главе 17 настоящих Правил.

739. При наличии подтверждения соответствия серии готовой продукции уполномоченным лицом не требуется повторения этой процедуры в странах, имеющих с Кыргызской Республикой соглашение о взаимном признании результатов подобной процедуры.

740. Вне зависимости от конкретных мероприятий по подтверждению соответствия и выпуску продукции всегда должна существовать процедура выявления и быстрого отзыва всей продукции, которая может представлять опасность для потребителей.

§5. Проведение испытаний и выпуск в реализацию серии продукции, произведенной внутри стран, имеющих с Кыргызской Республикой соглашение о взаимном признании

741. Если все стадии производства и контроля выполняются в пределах одной площадки, выполнение отдельных проверок может быть делегировано другим лицам, но Уполномоченное лицо, подтверждающее серии готовой продукции, несет персональную ответственность за достоверность результатов проверки в рамках установленной системы качества и может принимать во внимание заключения о соответствии установленным требованиям промежуточных этапов со стороны других уполномоченных лиц на площадке, ответственных за эти стадии.

742. Если различные этапы производства серии выполняются на различных площадках в пределах одного предприятия, то уполномоченное лицо должно отвечать за каждую стадию производства. Подтверждение соответствия серии готовой продукции должно выполняться уполномоченным лицом производителя, которое несет персональную ответственность за все стадии или принимает во внимание заключения о предшествующих стадиях, сделанные уполномоченными лицами, ответственными за эти стадии.

743. Если одна или более промежуточных стадий производства и контроля выполняются другим предприятием уполномоченное лицо заказчика может принимать во внимание заключение уполномоченного лица исполнителя о соответствующей стадии, но оно несет ответственность за гарантирование того, что эта работа выполняется в соответствии с договором. Подтверждение соответствия серии готовой продукции установленным требованиям должно быть выполнено уполномоченным лицом производителя, ответственным за выпуск серии продукции на рынок.

744. Уполномоченное лицо производителя, выпускающего серию нерасфасованной продукции, может подтверждать соответствие всей серии готовой продукции до выпуска ее в реализацию. В этом случае уполномоченное лицо либо берет на себя персональную ответственность

за все стадии производства, или принимает во внимание гарантии качества продукции, полученные от других уполномоченных лиц с мест выпуска готовой продукции.

745. Возможно подтверждение соответствия каждой серии готовой продукции до момента выпуска ее в реализацию уполномоченным лицом производителя, который выполнил последнюю производственную операцию, предшествующую выпуску серии готовой продукции. В этом случае оно берет на себя персональную ответственность за все стадии производства или принимает во внимание гарантию качества серии, полученную от уполномоченного лица с места выпуска серии нерасфасованной продукции.

746. Во всех случаях производства готовой продукции на различных местах должно быть одно лицо, как правило, уполномоченное лицо производителя серии нерасфасованной продукции, которое несет полную ответственность за выпуск всех серий готовой продукции, полученных из одной серии нерасфасованной продукции. Это лицо должно знать о любых проблемах, связанных с качеством любой серии готовой продукции, и должно координировать любые необходимые действия, связанные с проблемой, относящейся к серии нерасфасованной продукции.

Номера серий нерасфасованной продукции и готовой продукции не обязательно должны быть одинаковыми, но должна быть документированная связь между этими двумя номерами так, чтобы можно было проследить связь между ними.

747. Уполномоченное лицо производителя готовой продукции, подтверждающее соответствие серии готовой продукции установленным требованиям, может взять на себя персональную ответственность за все стадии производства или положиться на заключение, полученное от уполномоченного лица производителя нерасфасованной продукции.

748. Любая проблема с качеством любой серии готовой продукции, которая могла проистекать из серии нерасфасованной продукции, должна быть сообщена уполномоченному лицу, ответственному за подтверждение качества серии нерасфасованной продукции. После этого уполномоченное лицо должно предпринять все необходимые действия в отношении всех серий готовой продукции, произведенных из данной серии нерасфасованной продукции. Порядок действий в этом случае должен быть предусмотрен соответствующей инструкцией.

749. Уполномоченное лицо предприятия, закупающего продукцию, не имеющую документальных результатов подтверждения соответствия, должно подтвердить соответствие установленным требованиям этой серии готовой продукции до момента ее реализации. При этом уполномоченное лицо принимает на себя персональную ответственность за все стадии производства или может принимать во внимание подтверждение качества серии продукции уполномоченного лица предприятия-поставщика.

750. Уполномоченное лицо, подтверждающее соответствие готовой продукции установленным требованиям, может принять на себя персональную ответственность за проведение испытаний лекарственных средств соответствующей лабораторией или может основываться на

подтверждении необходимого качества проведения испытаний и результатов, полученных от другого уполномоченного лица. При отсутствии такого подтверждения уполномоченное лицо должно знать работу данной лаборатории и методики, применяемые в ней для подтверждения соответствия качества данной готовой продукции.

§6. Обязанности уполномоченного лица

751. Перед осуществлением процедуры подтверждения соответствия серии готовой продукции до момента ее выпуска на рынок уполномоченное лицо, занимающееся этим, должно гарантировать, что были удовлетворены, по крайней мере, следующие требования:

- серия готовой продукции и процесс ее производства соответствуют установленным условиям и регистрационному досье;
- производство серии проводилось в соответствии с требованиями или, в случае серии, импортируемой из третьей страны, в соответствии с правилами производства лекарственных средств, по крайней мере, эквивалентными требованиям настоящего Регламента;
- основные процессы производства и методы испытаний аттестованы (валидированы) с учетом фактических условий производства и протоколов на серию продукции;
- любые отклонения или запланированные изменения в технологическом процессе или контроле качества были утверждены ответственными лицами. Любые отклонения от установленных условий на производство лекарственных средств и регистрационного досье были согласованы с соответствующим компетентным органом;
- проведены все необходимые проверки и испытания, включая проведение любых дополнительных отборов проб, инспекций, испытаний и проверок, вызванных отклонениями в технологическом процессе или плановыми изменениями;
- оформлена и подписана ответственными лицами вся необходимая документация по производственному процессу и контролю качества;
- проведены аудиты в соответствии с требованиями системы обеспечения качества;
- приняты во внимание все другие факторы, которые, по мнению уполномоченного лица, являются существенными для качества данной серии продукции.

752. Уполномоченное лицо может иметь дополнительные обязанности в соответствии с законодательством Кыргызской Республики и должностными инструкциями.

753. Уполномоченное лицо, подтверждающее соответствие промежуточной стадии производства, должно руководствоваться требованиями пункта 736 настоящих Правил, и имеет в отношении данной стадии производства такие же обязанности, как и уполномоченное лицо, выпускающее серию готовой продукции (если другое не указано в документации).

754. Уполномоченное лицо должно поддерживать свою квалификацию на требуемом уровне с учетом изменений в системе управления качеством.

Если уполномоченный привлекается к подтверждению соответствия серии продукции, которую он знает недостаточно (например, при освоении нового вида продукции или при переходе на другое предприятие), он должен приобрести необходимую квалификацию, при этом может потребоваться его повторная аттестация.

Приложение 5

ПРАВИЛА
надлежащей аптечной практики (GPP)

1. Общие положения

1. Правила надлежащей аптечной практики (далее - Правила) регламентируют основные требования, предъявляемые к работе аптечных учреждений и направлены на укрепление здоровья, рациональное применение качественных, безопасных лекарственных препаратов человеком, с целью достижения максимальной терапевтической пользы с минимальными проявлениями неблагоприятных воздействий.

2. Положения настоящих Правил направлены на обеспечение взаимосвязи врача, пациента и фармацевта, позволяющие оптимизировать использование лекарственных средств и оценить результаты лечения.

Определяющим элементом является проявление заботы фармацевта о благополучии пациента и принятия на себя части ответственности за результат лечения.

3. Розничная реализация лекарственных средств осуществляется аптечными учреждениями в порядке, установленном законодательством Кыргызской Республики.

4. Аптечные учреждения должны соответствовать квалификационным требованиям, установленным законодательством Кыргызской Республики.

5. Розничная реализация лекарственных средств должна осуществляться в соответствии с требованиями настоящих Правил и другими нормативными правовыми актами Кыргызской Республики.

6. Приобретение, хранение, реализация и уничтожение наркотических средств, психотропных веществ и прекурсоров, подлежащих контролю в Кыргызской Республике, осуществляется в соответствии с нормами, установленными законодательством Кыргызской Республики.

7. Аптечные организации в своей работе должны руководствоваться санитарно-эпидемиологическими нормами, правилами охраны труда и техники безопасности, противопожарными правилами и другими требованиями, установленными нормативными правовыми актами Кыргызской Республики.

8. Организация работы по розничной реализации лекарственных средств должна гарантировать и обеспечивать их надлежащее качество и качество обслуживания населения.

2. Основные принципы и требования

9. Правила надлежащей аптечной практики представляют собой комплекс требований, способствующих качественному предоставлению фармацевтических услуг.

10. Главными направлениями настоящих Правил являются:

- отпуск лекарственных средств надлежащего качества;
- предоставление достоверной информации;
- пропаганда рационального назначения лекарственных средств и правильного их использования;
- партнерские, доверительные взаимоотношения с работниками здравоохранения (врачами) по вопросам фармакотерапии;
- надлежащее предоставление фармацевтических услуг.

11. Основными требованиями надлежащей аптечной практики являются:

- ориентация на пациента в целях сохранения здоровья человека;
- содействие рациональному назначению и надлежащему использованию лекарственных средств;
- ориентирование каждого элемента фармацевтической услуги на отдельную личность;
- соблюдение профессиональной этики и конфиденциальности;
- оказание качественных фармацевтических услуг;
- наличие квалифицированного персонала, владеющего основами фармакологии, фармакотерапии и деонтологии;
- наличие соответствующего оборудования, помещений и других необходимых условий, обеспечивающих надлежащее продвижение качественных лекарственных средств до потребителя, включая хранение, учет и реализацию;
- наличие соответствующего помещения, оборудования и специальной литературы для оказания консультативной и информационной помощи населению и проведения диагностического тестирования;
- взаимодействие аптечной и медицинской организации, подразумевающее взаимное доверие и конфиденциальность во всех вопросах, относящихся к разделу фармакотерапии, укреплению здоровья, профилактики заболеваний населения и фармакологического надзора;
- образовательные программы для систематического повышения уровня знаний персонала;
- наличие надлежащей документации;
- обеспечение мероприятий по системе закупок лекарственных средств и товаров аптечного ассортимента, обнаружению и предотвращению распространения фальсифицированной фармацевтической продукции.

3. Пропаганда здорового образа жизни и профилактика заболеваний

12. Пропаганда здорового образа жизни и профилактика

заболеваний одно из направлений выполнения требований надлежащей аптечной практики по рациональному использованию лекарственных средств (включая минимизацию злоупотребления ими и неправильного их использования), санитарному просвещению населения и профилактике заболеваний.

13. Профилактика заболеваний заключается в принятии мер по улучшению качества жизни, уменьшению риска возникновения заболевания, выявлению симптомов заболевания на ранней стадии, предотвращению рецидивов заболевания.

14. Деятельность по просвещению населения и профилактике заболеваний включает в себя:

- проведение конфиденциальной беседы с пациентом;
- консультации пациентов по вопросам профилактики заболеваний и укрепления здоровья;
- выполнение требований профессиональной этики и деонтологии, направленные на интересы пациента, и обязательного предоставления доврачебной и лекарственной помощи;
- вовлечение персонала в специальные программы обучения, в том числе по диагностическому тестированию.

15. Для проведения мероприятий, нацеленных на укрепление здоровья населения и профилактику заболеваний, необходимо:

- взаимодействие с медицинскими организациями и участие в программах по вопросам укрепления здоровья населения и профилактике заболеваний, а также рациональному применению и назначению лекарственных средств;
- проведение индивидуальных консультаций с пациентами по их просьбе;
- наличие в аптеке информационных стендов о пропаганде здорового образа жизни;
- предоставление населению информационных брошюр и буклетов медико-санитарного содержания по вопросам здоровья.

16. Для представления медицинских консультаций по вопросам самолечения и профилактике заболеваний необходимо:

- наличие оборудованного места для проведения конфиденциальной беседы с пациентом;
- наличие в аптечном учреждении врача или соответственно обученного персонала;
- наличие стандартных операционных процедур (СОП) по надлежащему информированию пациентов;
- наличие необходимой справочной литературы, аудио-видеооборудования.

17. Информация, предоставляемая пациенту должна быть доступна к пониманию с учетом состояния пациента.

18. Для выполнения мероприятий, нацеленных на профилактику заболеваний и выявлению ранних симптомов, аптечной организацией может проводиться диагностическое тестирование. Выполнение диагностического тестирования пациентов (отдельных физиологических параметров: тестирование на беременность, на содержание сахара в крови, температуру тела, изменение артериального давления, веса,

роста) осуществляет врач или соответственно обученный персонал.

Для этого необходимо:

- наличие соответствующего места/помещения для проведения тестирования;
- наличие стандартных операционных процедур (СОП) по проведению тестирования;
- наличие поверенного в установленном законом порядке оборудования, применяемого в процедурах при проведении диагностического тестирования;
- поддержание связи фармацевта с лечащим врачом при длительном лечении пациента;
- соответствующая профессиональная подготовка фармацевта по предоставлению пациенту надлежащей консультации, включая направление к врачу, а также предоставление доврачебной помощи в случаях, когда это необходимо по результатам теста.

19. Все проводимые мероприятия необходимо документировать. Ответственность за хранение документации возлагается на лицо, ответственное за качество.

4. Обеспечение рационального применения рецептурных лекарств

20. Обеспечение рационального применения рецептурных лекарств деятельность, связанная с реализацией населению лекарственных средств, хранением, назначением и применением.

21. Деятельность персонала по обеспечению и рациональному применению лекарственных препаратов включает в себя:

- наличие достаточного количества квалифицированного персонала;
- соблюдение правил выписывания рецептов, технологии изготовления лекарственных форм, проверку соответствия прописанных доз возрасту больного, нормы единовременного отпуска, совместимость выписанных лекарственных средств;
- соблюдение технологии изготовления и обеспечение качества лекарственных средств;
- осуществление отпуска рецептурных препаратов по рецептурным бланкам установленного образца;
- возможность приобретения пациентом выписанного лекарственного средства в соответствующие сроки и по доступной цене;
- обеспечение надлежащего отпуска лекарственного средства с соответствующей маркировкой и упаковкой;
- предоставление пациенту объективной информации о лекарственных препаратах доступными понятиями и советы по их применению.

22. Для обеспечения комплекса мероприятий, направленных на обеспечение рационального назначения и применения лекарственных средств фармацевту, необходимы:

- соответствующие знания и навыки по предоставлению достоверной информации и консультативной помощи по применению лекарственных средств;

- систематическое повышение уровня знаний в области фармакотерапии, информации о новых лекарственных средствах, психологии общения;
- достаточное количество справочно-информационной литературы по использованию лекарственного препарата;
- взаимное сотрудничество с врачами;
- обратная связь с врачами в отношении прописывания лекарственных средств.

5. Влияние на назначение и использование лекарственных средств

23. Аптечная организация осуществляет деятельность, связанную с оказанием влияния на назначение и использование лекарственных средств и направленную на сотрудничество врача и фармацевта в системе обеспечения качества фармакотерапии пациенту.

24. Сотрудничество врача и фармацевта направлено на:
- назначение врачом лекарственных средств, включая правильность оформления и полноту сведений в рецепте;
- выписывание рецептов в соответствии с установленными правилами;
- разработку схемы фармакотерапии;
- контроль за течением и результатами фармакотерапии;
- оценку данных по использованию лекарственных средств в медицинской и фармацевтической практике;
- оценку и предложения по эффективности рекламной информации о лекарственных средствах;
- использование специальных образовательных программ для специалистов здравоохранения;
- наличие справочных изданий, доступных для фармацевта и врача;
- обеспечение конфиденциальности данных, касающихся пациентов.

25. Основной формой сотрудничества врача и фармацевта является совместная разработка программ для реализации целей:
- по выбору лекарственных средств;
- по рациональной фармакотерапии;
- по мониторингу фармакотерапии.

26. Критериями выбора лекарственных средств для пациента являются следующие потребительские свойства:
- эффективность;
- безопасность;
- надежность;
- ценовая доступность;
- удобство и комфортность приема.

27. Фармацевт должен предоставлять врачу информацию об имеющемся ассортименте лекарственных средств на рынке, в данном аптечном учреждении, о ценах, свойствах и другом.

28. Разработка фармакотерапевтической программы предусматривает формирование схемы лекарственного лечения с учетом возможных альтернатив, обусловленных возможным наличием противопоказаний,

побочных действий, особенностями питания и другими условиями.

29. Работа по рациональному назначению и эффективному использованию лекарственных средств может отражаться в фармацевтическом досье пациента. Фармацевтическое досье оформляется и ведется только с письменного согласия пациента, при условии полной конфиденциальности и невозможности доступа к досье посторонних лиц.

30. Сотрудничество врача и фармацевта позволит улучшить качество фармакотерапии, уменьшить число врачебных и фармацевтических ошибок, упорядочить информацию о побочных действиях лекарственных средств.

31. Допустимыми формами сотрудничества являются также: обсуждение вариантов корректировки фармакотерапии, совместное проведение фармакоэкономического анализа, участие в работе совещаний, конференций, терапевтических комиссий, лекарственных комитетов.

32. Руководителем аптечного учреждения должно быть назначено ответственное лицо за организацию и проведение мониторинга побочных действий лекарственных средств.

33. В каждом аптечном учреждении должны быть карты-сообщения для заполнения их фармацевтами или пациентами после выявления побочных действий лекарственных средств.

Карта-сообщение заполняется самим пациентом или фармацевтом после получения информации о выявленном побочном действии лекарственных средств.

34. Данные карты-сообщений о выявленных побочных действиях лекарственных средств должны фиксироваться в журнале регистрации выявленных побочных действий лекарственных средств лицом, ответственным за мониторинг побочных действий лекарственных средств.

35. Сообщению подлежат все случаи выявления побочной реакции при осуществлении фармакотерапии.

36. Мониторинг побочных действий лекарственных средств

осуществляется в соответствии с требованиями настоящего Регламента.

6. Самолечение

37. Деятельность, связанная с самолечением, направлена на консультирование пациента по самостоятельному приему лекарственных средств и предоставлении лекарственной помощи при лечении заболеваний и состояний, при которых возможно самостоятельное лечение.

38. Для осуществления деятельности, связанной с самолечением, необходимы:

- соответствующая профессиональная подготовка фармацевта по предоставлению пациенту надлежащих рекомендаций, включая направление к врачу, в случаях, когда это необходимо;
- включение в программы обучения фармацевтов вопросов

самолечения;

- участие в программах по выбору препаратов для самолечения и консультирования;

- наличие специальной справочной литературы;

- наличие перечня лекарственных препаратов, отпускаемых без рецепта;

- наличие стандартных операционных процедур (СОП) по вопросам самолечения;

- знание симптомов и недомоганий, излечивающихся самостоятельно;

- получение консультаций по вопросам самопомощи и самопрофилактики;

- наличие информационных материалов по самолечению (брошюр, буклетов) для посетителей аптеки.

39. Деятельность аптечного учреждения, связанная с самолечением, состоит из следующих мероприятий:

- консультации пациента по применению безрецептурных лекарственных средств по просьбе или необходимости по самостоятельному приему, направление к врачу, рекомендации по лекарственному взаимодействию с другими лекарственными средствами и т.д.;

- проведение фармацевтом оценки симптомов пациента о возможной принадлежности пациента к группе риска, определение симптомов, продолжительности недомоганий, какие меры принимались при недомогании, при необходимости рекомендация безрецептурных лекарственных средств или направление к врачу;

- информирование врача о случаях возникновения осложнений при назначении безрецептурных лекарственных средств у конкретного пациента.

40. При рекомендации безрецептурных лекарственных средств фармацевт должен:

- использовать профессиональный опыт при выборе безрецептурных лекарственных средств с учетом их эффективности, безопасности и качества;

- доступно информировать пациента о данном препарате относительно его действия, способа применения, продолжительности лечения, возможных побочных действиях, противопоказаниях и сочетаемости с другими лекарственными средствами;

- предупредить пациента о необходимости обращения к врачу в случае возникновения повторных симптомов.

7. Помещения и оборудование

41. Аптечные учреждения по характеру деятельности подразделяются на:

- аптеку с правом: изготовления лекарственных средств по рецептам врачей, по требованиям или заявкам медицинских организаций, стандартным прописям; внутриаптечной заготовки в соответствии с утвержденными прописями; фасовки лекарственных

средств и лекарственного растительного сырья, а также осуществляющие реализацию готовых лекарственных средств и других товаров аптечного ассортимента населению;

- аптеку готовых лекарственных средств, без права изготовления лекарственных средств, осуществляющую реализацию населению готовых лекарственных средств и других товаров аптечного ассортимента;

- аптеку лечебно-профилактической организации с правом изготовления лекарственных средств и обеспечения лекарственными средствами по требованиям без права розничной реализации населению;

- аптечный пункт, осуществляющий реализацию населению готовых лекарственных средств и других товаров аптечного ассортимента;

- аптечный киоск, осуществляющий реализацию населению готовых лекарственных средств и других товаров аптечного ассортимента (за исключением лекарственных средств, отпускаемых по рецепту врача).

42. Аптека розничной реализации подразделяется на:

- аптеку с правом изготовления лекарственных средств (далее - аптека с правом изготовления);

- аптеку готовых лекарственных средств.

43. Аптека с правом изготовления должна иметь в своей структуре следующие отделы:

- отдел рецептурно-производственный;

- отдел реализации лекарственных средств, отпускаемых по рецептам врача;

- отдел реализации безрецептурных лекарственных средств;

- отдел реализации товаров аптечного ассортимента, разрешенных к отпуску из аптеки.

44. Аптека готовых лекарственных средств должна иметь в своей структуре следующие отделы:

- отдел реализации лекарственных средств, отпускаемых по рецептам врача;

- отдел реализации безрецептурных лекарственных средств;

- отдел реализации товаров аптечного ассортимента, разрешенных к отпуску из аптеки.

45. Разрешается совмещать отдел реализации безрецептурных лекарственных средств с отделом реализации товаров аптечного ассортимента, разрешенных к отпуску из аптеки.

46. В аптечном учреждении в удобных для ознакомления местах торгового зала должны быть размещены:

- книга отзывов и предложений;

- информация о группах населения, имеющих право на бесплатное и льготное обеспечение и внеочередное обслуживание, в соответствии с действующим законодательством Кыргызской Республики;

- информация о номерах телефонов и режиме работы справочной фармацевтической службы;

- информация о сроках хранения лекарственных препаратов, изготовленных в аптеке;

- ценники на лекарственные средства и другие товары аптечного ассортимента, разрешенные к отпуску из аптечных учреждений;

- информация о сотрудниках аптечных учреждений, непосредственно

обслуживающих население (таблички, бейджи и прочие с указанием фамилии, имя, отчества и должности);

- при наличии пункта проката - информация о перечне предметов, выдаваемых напрокат.

47. Аптечная организация должна располагать необходимыми помещениями, оборудованием и инвентарем, обеспечивающими сохранение качества и безопасности лекарственных средств при их хранении и реализации в соответствии с квалификационными требованиями.

48. Все помещения аптечной организации должны быть расположены в здании (строении) и функционально объединены в единый блок, изолированный от других организаций, с отдельным входом (выходом).

Аптечной организации следует предусмотреть возможность входа (выхода) людям с нарушениями функций опорно-двигательного аппарата.

49 Аптечное учреждение должно иметь вывеску, на белом фоне с зеленым крестом; с указанием фирменного наименования организации, вида аптечного учреждения, зелеными буквами на государственном и официальном языках: "Дарыкана", "Аптека" или "Дарыкана пункту", "Аптечный пункт" или "Дарыкана киоскасы", "Аптечный киоск", с указанием организационно-правовой формы и формы собственности, а также режима работы учреждения.

При размещении в аптечном учреждении вывески внутри здания она должна находиться на наружной стене здания.

Аптечное учреждение, оказывающее лекарственную помощь в ночное время, должно иметь освещенную вывеску с информацией о работе в ночное время, с указанием часов работы, звонок для вызова работника аптечного учреждения.

50. Состав, размеры помещений и оборудование аптечного учреждения должны соответствовать объему и характеру осуществляемой фармацевтической деятельности и действующим нормативам, обеспечивающим качество и безопасность лекарственных средств и товаров аптечного ассортимента.

Площадь аптеки готовых лекарственных форм должна быть не менее 35 кв.м и включать:

- торговый зал - не менее 15 кв.м;
- помещение для хранения лекарственных средств и товаров аптечного ассортимента - не менее 10 кв.м;
- административно-бытовые помещения - не менее 10 кв.м.

В небольших населенных пунктах разрешается открытие аптеки готовых лекарственных средств, площадь которой должна быть не менее 20 кв.м и включать:

- торговый зал (не менее 14 кв.м);
- помещение для хранения лекарственных средств (не менее 6 кв.м).

Площадь аптеки с правом изготовления лекарственных средств, не требующих асептических условий, должна быть не менее 75 кв.м и включать:

- торговый зал - не менее 15 кв.м;
- административно-бытовые помещения - не менее 10 кв.м;
- помещение для хранения лекарственных средств - не менее 20

кв.м;

- ассистентская - не менее 12 кв.м;
- моечная - не менее 5 кв.м;
- помещение для получения очищенной воды для инъекций - не менее 3 кв.м;
- стерилизационная - не менее 10 кв.м.

Площадь аптеки с правом изготовления лекарственных средств, требующих асептических условий, должна быть не менее 85 кв.м и включать:

- торговый зал - не менее 15 кв.м;
- административно-бытовые помещения - не менее 10 кв.м;
- помещение для хранения лекарственных средств - не менее 20 кв.м;
- ассистентская - не менее 12 кв.м;
- моечная - не менее 5 кв.м;
- асептический блок - не менее 10 кв.м;
- помещение для получения воды очищенной - не менее 3 кв.м;
- стерилизационная - не менее 10 кв.м.

Площадь аптечного пункта при расположении в структуре здания медицинского назначения должна быть не менее 12 кв.м и обеспечивать возможность выполнения основных задач и функций.

Площадь аптечного пункта при расположении в отдельно стоящем здании (строении, постройке) и в структуре здания немедицинского назначения должна быть не менее 20 кв.м и обеспечивать возможность выполнения основных задач и функций.

Площадь аптечного киоска должна быть не менее 12 кв.м и обеспечивать возможность выполнения основных функций и задач.

Минимальная площадь производственных помещений аптеки организации здравоохранения должна быть не менее 130 кв.м, обеспечивающая возможность выполнения разрешенных работ и включать:

- помещение для подачи/приема требований, формирования заказов размером не менее 8 кв.м;
- помещения для хранения лекарственных средств (общей площадью не менее 40 кв.м);
- помещение для приемки и распаковки поступающей продукции (материальная комната) не менее 10 кв.м;
- ассистентская - не менее 15 кв.м;
- помещение для получения воды очищенной - 5 кв.м;
- стерилизационная - не менее 10 кв.м;
- асептический блок - не менее 12 кв.м (10 кв.м - асептическая, 2 кв.м - шлюзовая);
- моечная, сушильная - не менее 10 кв.м;
- административно-бытовые помещения (комната персонала, кабинет заведующего, санузел, гардеробная - не менее 20 кв.м). Всего 130 кв.м.

При изменении планировки помещений аптечных учреждений руководитель данного учреждения информирует об этом уполномоченный государственный орган Кыргызской Республики в области здравоохранения в сфере обращения лекарственных средств.

51. Аптечные организации должны иметь системы электроснабжения, отопления, водоснабжения, кондиционирования, вентиляции, канализации.

52. Внутренние поверхности стен, потолков должны быть гладкими, светлых тонов, допускать возможность проведения влажной уборки. Полы производственных помещений и материальных комнат должны иметь не образующее пыль покрытие, устойчивое к воздействию средств механизации и влажной уборки, с использованием дезинфицирующих средств.

Отделка административно-бытовых помещений допускает использование обоев, ковровых покрытий, паркета, масляных красок и т.п.

53. Все приборы, аппараты, используемые в аптечном учреждении, должны иметь технические паспорта, сохраняющиеся в течение всего времени эксплуатации. Необходимо регулярно проводить поверку приборов, аппаратов в соответствии с требованиями нормативных документов.

54. Помещения для хранения лекарственных средств и товаров аптечного ассортимента должны быть оснащены приборами для регистрации параметров воздуха (термометрами, гигрометрами или психрометрами).

55. При закрытии аптечного учреждения для проведения санитарных работ, ремонта, переоборудования или в связи с его ликвидацией население извещается об этом объявлением, размещенным на входной двери, за 5 дней до закрытия аптечного учреждения. При закрытии аптечного учреждения в связи с ремонтом или его ликвидацией руководитель аптечного учреждения уведомляет об этом уполномоченный государственный орган Кыргызской Республики в области здравоохранения в сфере обращения лекарственных средств.

8. Прием, хранение и реализация

56. В аптечном учреждении должно быть предусмотрено отдельное помещение или специально оборудованное рабочее место, предусмотренное для приемки товара, обеспечивающее сохранение его качества и количества и не допускающее порчи и смешения с другой однородной продукцией.

57. Аптечные учреждения должны получать лекарственные средства от предприятий оптовой торговли лекарственными средствами на основании договора.

58. Приемка лекарственных средств и товаров аптечного ассортимента производится по количеству, качеству, комплектности и включает следующие этапы:

- проверка сопроводительной документации, характеризующей партию продукции (товаротранспортная накладная, счет-фактура);
- проверка соответствия серии лекарственного средства с серией, указанной в сопроводительной документации;
- визуальная проверка поступившей продукции (бой, брак);
- проверка на соответствие маркировки, упаковки действующему

законодательству Кыргызской Республики;

- проверка соблюдения условий транспортирования.

59. Результаты приема продукции документируются.

60. В случае сомнения в качестве лекарственных средств, несоответствия серий, указанных в сопроводительных документах, несоответствия комплектности, упаковки, маркировки или недостачи по количеству ответственное лицо за приемку продукции составляет претензию оптовой организации в соответствии с законодательством Кыргызской Республики.

61. Не подлежат приемке лекарственные средства и товары аптечного ассортимента, с истекшим сроком годности, а также не соответствующие установленным требованиям к их качеству.

62. Лекарственные средства, не прошедшие процедуру приема (при повреждении упаковки, не имеющие документа, подтверждающего качество, и/или необходимой сопроводительной документации), должны быть соответствующим образом промаркированы и размещены отдельно от других лекарственных средств до их идентификации, возврата поставщику или уничтожения в установленном законодательством порядке и иметь сигнальный ярлык: "На ответственном хранении. Хранить до принятия решения".

63. После проведения процедуры приемки продукция приходуется и разрешается к реализации.

64. Лекарственные средства и товары аптечного ассортимента должны храниться в условиях, обеспечивающих сохранение их безопасности и качества в соответствии с требованиями настоящего Регламента.

65. В аптечном учреждении должны быть предусмотрены меры по исключению случаев хищения, повреждения (разливания, рассыпания, боя) и их контаминации.

66. При отпуске лекарственного средства по рецепту врача фармацевт проводит оценку его соответствия установленным требованиям выписывания и таксирует его на отпускаемый лекарственный препарат.

67. Замена выписанного в рецепте лекарственного средства на его синоним (генерическую форму) производится с согласия пациента и/или по согласованию с врачом, при этом на обороте рецепта следует указать торговое наименование отпущенного лекарственного средства, поставить подпись и дату отпуска.

68. Аптечные учреждения обязаны отпускать лекарственные средства только в готовом для употребления виде и количествах, необходимых для выполнения врачебных назначений.

69. Лекарственное средство должно отпускаться в оригинальной заводской или аптечной упаковке. При необходимости, допускается нарушение оригинальной заводской упаковки, за исключением блистерной, с обязательным указанием на аптечной упаковке наименования лекарства, количества, дозировки, серии, срока годности препарата, способа применения, мер предосторожности.

70. Аптечным организациям запрещается принимать от физических лиц лекарственные средства, приобретенные ими ранее.

71. Реализуемые из аптечных организаций лекарственные средства должны иметь инструкцию по применению (аннотацию-вкладыш) на государственном и русском языках, утвержденную уполномоченным государственным органом Кыргызской Республики в области здравоохранения в сфере обращения лекарственных средств.

72. Пациенту по его просьбе может быть представлена дополнительная информация о приобретаемом лекарственном средстве, об имеющихся в аптечной организации синонимах (генерических формах), аналогах и их ценах.

73. При отпуске лекарственных средств фармацевт должен информировать пациента о правилах приема лекарственного средства: режиме приема, разовой и суточной дозе, способе приема (с учетом приема пищи и пр.), правилах хранения, обращает внимание пациента на необходимость внимательного ознакомления с инструкцией по его применению. Ответы специалиста должны быть аргументированными, грамотными, с соблюдением требований профессиональной этики.

10. Персонал

74. Для выполнения основных функций штат аптечного учреждения должен быть укомплектован достаточным количеством квалифицированного персонала, способного на должном уровне решать профессиональные задачи в соответствии со своими должностными обязанностями, в случае применения приборов назначается ответственное лицо за состояние средств измерений.

Персонал аптечного учреждения должен соответствовать квалификационным требованиям в соответствии с требованиями законодательства Кыргызской Республики.

75. Лицо, ответственное за качество, должно иметь высшее фармацевтическое образование и практический опыт работы.

76. Ответственное лицо за качество лекарственных средств, изготавливаемых в аптеке, а также поступающих из аптечного склада, должно, с целью предупреждения поступления в аптечную организацию некачественных лекарственных средств и недопущения снижения их качества в процессе хранения, обработки и отпуска, проводить мероприятия по обеспечению качества лекарственных средств, которые заключаются в проведении предупредительных мероприятий, осуществлении приемочного контроля, сертификации продукции.

Предупредительные мероприятия заключаются в:

- соблюдении санитарно-эпидемиологических правил и норм дезинфекционного и противоэпидемического режимов;
- соблюдении правил и сроков хранения лекарственных средств;
- обеспечении исправности и точности весо-измерительных приборов;
- соблюдении врачами правил выписывания рецептов;
- соблюдении технологии изготовления лекарственных форм, соответствия прописанных доз, норм единовременного отпуска и другое;
- учете лекарственных средств с ограниченным сроком годности.

Приемочный контроль заключается в идентификации лекарственных средств по показателям "Упаковка", "Маркировка", "Описание" в соответствии с действующими нормативными документами.

77. В своей производственной деятельности специалист аптечного учреждения должен руководствоваться действующими нормативными правовыми актами в области здравоохранения, правилами внутреннего трудового распорядка, требованиями санитарно-эпидемиологических правил и норм, охраны труда, техники безопасности, должностными инструкциями, настоящими правилами и иметь соответствующие полномочия для их выполнения.

78. Все сотрудники обязаны знать и выполнять принципы и правила надлежащей аптечной практики, проходить последующее повышение квалификации в соответствии с его должностными обязанностями.

79. В процессе своей деятельности специалисты аптечного учреждения обязаны соблюдать нормы фармацевтической этики и деонтологии.

80. Персонал аптечного учреждения, независимо от форм собственности, должен проходить аттестацию на профессиональную компетентность в порядке, установленном законодательством Кыргызской Республики.

81. Все сотрудники должны быть обеспечены достаточным количеством специальной одежды и обуви, проходить медицинское обследование в соответствии с установленным законодательством порядке.

11. Стандартные операционные процедуры

82. На все виды работ, влияющих на качество лекарственных средств, а также качество деятельности аптечного учреждения в целом, должны быть составлены стандартные операционные процедуры (далее - СОП).

83. СОП должны быть разработаны на:

- получение и проверку поставок продукции;
- безопасное хранение лекарственных средств и товаров аптечного ассортимента;
- очистку (обработку) оборудования и уборку помещений (включая борьбу с паразитами);
- регистрацию параметров условий хранения;
- ведение и хранение документов, в том числе документов учета лекарственных средств, заказов, возврата, фармацевтического досье, документов мониторинга побочных действий;
- проведение обучения персонала.

84. СОП должны быть датированы и подписаны лицом, ответственным за качество, и утверждены руководителем аптечного учреждения.

12. Документация

85. Форма и содержание документации, в зависимости от ее категории и вида, регламентируются руководителем организации и

действующим законодательством Кыргызской Республики.

86. Хранение документов осуществляется на бумажных и/или на электронных (магнитных) носителях.

87. Система документации аптечного учреждения должна обеспечивать:

- полную регламентацию выполняемых функций аптечного учреждения;
- доступность сотрудников к соответствующей документации;
- однозначное толкование требований, изложенных в документах;
- своевременный пересмотр документации аптечного учреждения.

88. Документы должны быть доступны государственным органам для проверок в течение сроков, установленных действующим законодательством Кыргызской Республики. Документация представляется по запросу уполномоченного государственного органа Кыргызской Республики в области здравоохранения в сфере обращения лекарственных средств в полном объеме.

89. Документы должны храниться в условиях, обеспечивающих их сохранность, в течение срока, установленного законодательством Кыргызской Республики.

13. Самоинспекция

90. Аптечной организацией должны регулярно проводиться самоинспекции (внутренние проверки) на соответствие требованиям действующего законодательства Кыргызской Республики и настоящего Регламента.

91. Самоинспекция проводится с целью выявления недостатков по выполнению требований действующего законодательства по фармацевтической деятельности и надлежащей аптечной практики и вынесения рекомендаций по проведению корректирующих действий.

92. Самоинспекция проводится лицом или независимой группой из числа сотрудников данного аптечного учреждения, независимыми от лиц, непосредственно осуществляющих проверяемую деятельность. В обязанности группы входит объективная оценка выполнения требований надлежащей аптечной практики, действующего законодательства и контроль за осуществлением корректирующих действий.

93. Программа по самоинспекции разрабатывается в виде СОП, обеспечивающих минимальные и единообразные типовые требования, охватывающие следующие пункты:

- персонал;
- помещения, включая помещения для персонала;
- содержание зданий и обслуживание оборудования;
- хранение продукции;
- оборудование;
- документация;
- санитарно-эпидемиологические требования;
- техника безопасности и охрана труда;
- результаты предыдущих самоинспекций и предпринятых корректирующих действий.

94. После завершения самоинспекции должен быть составлен отчет, содержащий результаты самоинспекции, оценку и заключения, проведенные во время самоинспекции, и при необходимости, рекомендации корректирующих действий, и доводиться до сведения персонала, ответственного за проверяемый участок работы, и руководства аптечного учреждения.

95. При последующих проверках контролируется выполнение рекомендаций и их эффективность.

Приложение 6

ПРАВИЛА
надлежащей дистрибьюторской практики (GDP)

1. Принципы надлежащей дистрибьюторской практики

1. Основные принципы надлежащей дистрибьюторской практики:

а) осуществление дистрибьюторской деятельности юридическими лицами в порядке, установленном законодательством Кыргызской Республики;

б) производитель, дистрибьютор реализует лекарственные средства субъектам фармацевтической деятельности, организациям здравоохранения в порядке, установленном законодательством Кыргызской Республики;

в) дистрибьютор, розничная организация и медицинские учреждения осуществляют закуп лекарственных средств только от производителей или других дистрибьюторов в порядке, установленном законодательством Кыргызской Республики;

г) приобретение и реализация лекарственных средств, прошедших государственную регистрацию/перерегистрацию в Кыргызской Республике, или внесенных в Перечень лекарственных средств, разрешенных к ввозу и применению в медицинской практике на территории Кыргызской Республики уполномоченным государственным органом Кыргызской Республики в области здравоохранения в сфере обращения лекарственных средств;

д) осуществление реализации на основании договора (контракта);

е) осуществление оптовой реализации лекарственных средств, при наличии документов, подтверждающих безопасность, выданных в соответствии с законодательством Кыргызской Республики;

ж) наличие соответствующих помещений, оборудования, специалистов;

з) строгое соблюдение условий хранения и транспортирования лекарственных средств в соответствии с их свойствами и требованиями нормативной документации;

и) наличие системы документации, позволяющей проследить все действия, выполненные в отношении любой полученной и отгруженной серии/партии продукции от поставщика до покупателя, и установление местонахождения любого некачественного лекарственного средства, а

также плана мероприятий по процедуре эффективного изъятия с рынка лекарственных средств, в случае обнаружения их недоброкачественности или несоответствия требованиям законодательства Кыргызской Республики;

к) обеспечение доступности помещений и оборудования для проведения инспектирования должностными лицами уполномоченного государственного органа Кыргызской Республики в области здравоохранения в сфере обращения лекарственных средств;

л) организация хранения документов, обеспечивающих их доступность, уполномоченным органам для проверок в течение сроков, установленных действующим законодательством Кыргызской Республики;

м) обеспечение условий транспортирования и хранения лекарственных средств на складах временного хранения при проведении процедуры таможенной очистки.

2. Персонал

2. Штат дистрибьютора (предприятия оптовой торговли лекарственными средствами) должен быть укомплектован достаточным количеством квалифицированного персонала, способного на должном уровне решать профессиональные задачи в соответствии со своими должностными обязанностями.

3. Руководитель предприятия оптовой торговли лекарственными средствами осуществляет общее руководство работой организации и несет полную ответственность за обеспечение системы качества дистрибьюции.

4. Руководителем аптечного склада лекарственных средств назначается лицо, имеющее фармацевтическое образование, квалификацию и опыт работы в соответствии с требованиями настоящего Регламента.

5. На предприятии оптовой торговли лекарственными средствами ответственным лицом за обеспечение качества назначается лицо, имеющее высшее фармацевтическое образование.

6. На предприятии оптовой торговли лекарственными средствами должно быть назначено ответственное лицо за охрану труда и технику безопасности.

7. На каждого сотрудника должны быть составлены должностные инструкции.

8. Все сотрудники обязаны знать и выполнять принципы и правила надлежащей дистрибьюторской практики. Сотрудникам необходимо проходить последующее повышение квалификации в соответствии с его должностными обязанностями.

9. Все сотрудники оптовых складов должны быть обеспечены специальной одеждой, проходить медицинское обследование в соответствии с установленным порядком.

10. Персонал предприятий оптовой торговли лекарственными средствами, независимо от форм собственности, должен проходить аттестацию на профессиональную компетентность в порядке, установленном законодательством Кыргызской Республики.

3. Помещение и оборудование

11. Помещения и оборудование предприятий оптовой торговли лекарственными средствами должны быть пригодными и достаточными для обеспечения надлежащей сохранности и реализации лекарственных средств. Контролирующие приборы должны пройти калибровку и периодическую поверку.

12. Помещения, площади и оборудование дистрибьютора должны соответствовать установленным квалификационным требованиям.

13. Помещения, предназначенные для использования в качестве склада временного хранения, должны обеспечивать надлежащую сохранность продукции, исключить доступ к ним посторонних лиц, а также обеспечить возможность проведения в отношении этой продукции таможенного контроля и отбора образцов в соответствии с законодательством Кыргызской Республики.

14. Проектировка и планировка помещений, размещение производственного оборудования должны обеспечивать надлежащий прием, хранение и отпуск лекарственных средств.

15. В зонах приемки и отправки продукции должны быть созданы условия защиты продукции от воздействия неблагоприятных погодных и климатических условий. В зонах приемки должна быть обеспечена возможность очистки тары с поступающей продукцией перед ее складированием.

16. Бракованная и возвращенная продукция должна иметь отдельно отведенную зону хранения.

17. Зона получения должна быть отделена от зоны хранения.

18. Помещения и оборудование должны подвергаться уборке и дезинфекции в соответствии с требованиями СанПиН, стандартных операционных процедур (СОП), отражающих обязанности персонала по производственной санитарии, периодичность и методы уборки помещений и обработки оборудования, перечень инвентаря, материалов и дезинфицирующих средств, применяемых при уборке помещений и обработке (очистке) оборудования.

19. Должно быть назначено лицо, ответственное за организацию общего руководства по санитарному состоянию помещений и оборудования.

20. На фасаде здания предприятия оптовой торговли лекарственными средствами устанавливается вывеска, имеющая на белом фоне изображение зеленого креста, с зелеными буквами "Дарыкана кампасы" - "Аптечный склад" на кыргызском и русском языках, с указанием организационно-правовой формы собственности.

21. Складские помещения предприятий оптовой торговли лекарственными средствами должны быть изолированными, специально оборудованными помещениями, позволяющими обеспечить хранение и надлежащую сохранность лекарственных средств с учетом их физико-химических, фармакологических и токсикологических свойств.

22. В помещении предприятия оптовой торговли лекарственными средствами должны быть предусмотрены складские и административно-

бытовые помещения, объединенные в одном строении или расположенные раздельно (далее - склад).

23. Склад может размещаться в отдельно стоящем нежилом здании, здании производственного назначения или в нежилых помещениях жилых домов.

При этом склад должен быть изолирован от других помещений, иметь отдельный вход, подъездную площадку, рампу для разгрузки товара. При размещении склада в здании медицинского или аптечного назначения административно-бытовые помещения могут быть общими. При размещении склада должно быть обеспечено выполнение стандартов.

24. Складские помещения должны иметь системы электроснабжения, отопления, систему водоснабжения, канализации, приточно-вытяжную вентиляцию.

25. Отделка помещений (внутренние поверхности стен, потолков) должна быть гладкой, допускать возможность проведения влажной уборки. Полы складских помещений должны иметь не образующее пыль покрытие, устойчивое к воздействию средств механизации и влажной уборки с использованием дезинфицирующих средств, при этом не допускается использование деревянных неокрашенных поверхностей. Материалы отделки помещений должны соответствовать установленным требованиям.

26. Помещения для хранения наркотических лекарственных средств, психотропных веществ, ядовитых и сильнодействующих веществ должны соответствовать установленным требованиям.

27. Возможность доступа посторонних лиц в производственные помещения (часть складского помещения, предназначенная для приема, сортировки, хранения, комплектации, отпуска и отгрузки лекарственных средств) должна быть исключена.

28. Помещения склада должны быть функционально взаимосвязаны по выполняемым функциям: прием, хранение, комплектация заказов и отпуск товара.

29. Площадь производственных помещений аптечного склада должна составлять не менее 150 кв.м, обеспечивать возможность выполнения основных задач, функций и включать:

- отдел приема продукции (комната не менее 20 кв.м);
- отдел хранения медикаментов (не менее 70 кв.м);
- помещение для медикаментов, требующих особых условий хранения и карантинную зону (комната не менее 20 кв.м);
- отдел экспедиции (комната не менее 20 кв.м);
- служебно-бытовые помещения (не менее 20 кв.м).

Площадь аптечного склада в регионах (районных центрах) и склада, предназначенного для ограниченного ассортимента лекарственных средств, должна быть не менее 50 кв.м и включать:

- площадь основного хранения - не менее 30 кв.м;
- другие производственные помещения (прием, контроль, отпуск и т.д.) - не менее 20 кв.м.

30. Общая площадь административно-бытовых помещений зависит от численности персонала и рассчитывается согласно действующим нормам и правилам, включая вспомогательные складские помещения,

предназначенные для размещения аппарата управления, бытовые помещения, например, служебные помещения аппарата управления складом, пункты питания, санитарно-бытовые помещения, лестничные клетки.

31. На складе должно быть выделено специальное изолированное место для хранения моющих и дезинфицирующих средств, инвентаря и материалов, применяемых при уборке помещений и обработке оборудования, и гардеробная.

32. В гардеробной верхняя одежда и обувь хранятся изолированно от сменной одежды и обуви.

33. Предприятие оптовой торговли должно быть оснащено оборудованием и инвентарем в соответствии с выполняемыми функциями:

- стеллажами, поддонами, подтоварниками для хранения медикаментов;
- холодильными камерами для хранения термолабильных лекарственных средств;
- средствами механизации для погрузочно-разгрузочных работ;
- приборами для регистрации параметров воздуха (термометрами, гигрометрами или психрометрами);
- запирающимися металлическими шкафами и сейфами для хранения отдельных групп лекарственных препаратов, учетной документации и справочной литературы;
- шкафами для хранения верхней и специальной одежды, обуви в гардеробной;
- дезинфекционными средствами и хозяйственным инвентарем для обеспечения санитарного режима.

34. Все складские помещения, в которых хранятся лекарственные средства, должны иметь термометры, гигрометры или психрометры, которые размещают на внутренней стене помещения, вдали от нагревательных приборов на высоте 1,5-1,7 м от пола и на расстоянии не менее 3 м от дверей. Показатели этих приборов должны ежедневно регистрироваться в специальном журнале (карте) ответственным лицом. Контролирующие приборы должны быть сертифицированы и калиброваны в установленном порядке.

35. Стеллажи для хранения лекарственных средств должны быть установлены следующим образом:

- расстояние до наружных стен не менее 0,6-0,7 м;
- расстояние до потолка не менее 0,5 м;
- расстояние от пола не менее 0,25 м;
- проходы между стеллажами не менее 0,75 м;
- на всех стеллажах, шкафах, полках прикрепляется стеллажная карта с указанием наименования лекарственного препарата, серии, срока годности, количества единиц хранения.

36. Помещения и оборудование для хранения должны быть сухими, чистыми, без мусора и пыли. Следует принимать соответствующие меры предосторожности, чтобы избежать повреждения, заражения микроорганизмами и перекрестной контаминации.

4. Получение (приемка)

37. Руководителем предприятия оптовой торговли лекарственными средствами должно быть назначено лицо, ответственное за получение (приемку) лекарственных средств от поставщиков.

38. Процедура получения (приемки) продукции должна быть описана в стандартных операционных процедурах (СОП).

39. Руководитель предприятия оптовой торговли лекарственными средствами обязан:

- создать условия для правильной и своевременной приемки продукции, обеспечивающие сохранность и предотвращающие порчу продукции, а также ее контаминацию;
- следить за исправностью средств измерения, а также за своевременностью поверки их в установленном порядке;
- обеспечить, чтобы лица, осуществляющие приемку продукции по качеству и количеству, знали и строго соблюдали правила приемки продукции, установленные нормативными правовыми актами, и строго их соблюдения;
- систематически осуществлять контроль за работой лиц, на которых возложена приемка продукции по качеству и количеству, и предупреждать нарушения правил приемки продукции.

40. Процедуру проведения мероприятий по приемке продукции определяет первый руководитель оптовой организации.

41. Для получения и разгрузки поставляемых лекарственных средств должны быть созданы необходимые условия, обеспечивающие соответствующую защиту в случае неблагоприятных погодных условий.

42. Приемка включает в себя: приемочный контроль поставленной продукции по качеству и количеству мест, проверку целостности упаковки (тары), сверку количества заявленной партии лекарственных средств в соответствии с приходным документом.

43. Лекарственные средства, требующие особых условий хранения, должны быть немедленно идентифицированы и храниться в условиях, определенных нормативными документами завода-изготовителя.

44. Ответственность за ненадлежащую приемку продукции несут руководитель предприятия оптовой торговли лекарственными средствами и лицо, ответственное за получение продукции в соответствии с действующим законодательством Кыргызской Республики.

5. Хранение

45. В предприятиях оптовой торговли лекарственными средствами должны быть созданы условия, гарантирующие сохранность, безопасность и качество лекарственных средств, в соответствии с требованиями настоящего Регламента.

46. Склад временного хранения лекарственных средств должен отвечать требованиям санитарно-эпидемиологических правил и норм, гигиенических нормативов, предъявляемых к аптечным складам.

47. В дистрибьюторской сети должна действовать система управления запасами, обеспечивающая оборачиваемость складского запаса, правильность работы этой системы регулярно должна

проверяться.

48. Запрещается реализация лекарственных средств со складов временного хранения.

49. Лекарственные средства с поврежденной упаковкой, а также забракованная и контаминированная продукция должна быть изъята из реализации и храниться отдельно в специально отведенной зоне до принятия соответствующих мер.

50. Ответственность за ненадлежащие условия хранения несет руководитель предприятия оптовой торговли лекарственными средствами в соответствии с действующим законодательством Кыргызской Республики.

6. Поставки заказчикам и транспортирование

51. Руководителем предприятия оптовой торговли лекарственными средствами должно быть назначено лицо, ответственное за выполнение и координацию мероприятий по поставкам лекарственных средств.

52. Процедуру проведения мероприятий по поставке продукции определяет первый руководитель предприятия оптовой торговли лекарственными средствами.

53. Все поставки в розничную сеть потребителям по реализации лекарственных средств и в медицинские учреждения необходимо сопровождать документами, позволяющими установить дату поставки, название продукции (включая лекарственную форму, дозировку, количество продукции, серию/партию, номер документа, подтверждающего безопасность продукции, наименование и адрес поставщика и получателя). Ответственность за достоверность сведений, представленных в сопроводительных документах, несет поставщик лекарственных средств в порядке, установленном законодательством Кыргызской Республики.

54. Транспортировку лекарственных средств необходимо осуществлять в условиях, чтобы:

- не была утрачена возможность их идентификации;
- не были контаминированы другими лекарственными средствами (дозировками), веществами и сами не контаминировали их;
- были приняты соответствующие меры предосторожности для предотвращения повреждений и хищений;
- были защищены и не подвергались чрезмерному воздействию факторов внешней среды (температура, свет, влажность) и другим отрицательным факторам.

55. Лекарственные средства, требующие хранения в условиях контролируемой температуры, следует транспортировать в аналогичных условиях, используя соответствующие технические средства.

56. Ответственность за несоблюдение надлежащих условий транспортирования лекарственных средств несут руководитель предприятия оптовой торговли лекарственными средствами и лицо, ответственное за поставку продукции в соответствии с действующим законодательством Кыргызской Республики.

7. Возвраты лекарственных средств не имеющих дефектов

57. Возврату дистрибьютору могут подлежать лекарственные средства, не имеющие дефектов.

58. Процедура возврата продукции, не имеющих дефектов, должна быть описана в стандартных операционных процедурах.

59. Возвращенные лекарственные средства следует хранить отдельно до принятия мер в соответствии с требованиями настоящего Регламента.

60. Возвращенные лекарственные средства могут быть приняты дистрибьютором в случае, если ответственным лицом за обеспечение качества проведена проверка на:

- наличие полного комплекта сопроводительных документов, характеризующих возвращенную продукцию;
- соответствие серии лекарственных средств, указанной в сопроводительной документации;
- целостность упаковки;
- соблюдение требований правил маркировки;
- соблюдение условий надлежащего хранения и транспортирования;
- внешний вид, цвет, запах;
- оставшийся срок годности.

61. Прием на возврат продукции без документального оформления запрещается.

62. Ответственное лицо за обеспечение качества должно дать официальное разрешение на приемку лекарственных средств ответственному за приемку продукции.

63. Следует сохранять документы по возврату в соответствии с требованиями настоящего Регламента.

8. Мероприятия при отзывах продукции

64. В предприятии оптовой торговли лекарственными средствами должна быть разработана процедура отзыва продукции и утверждена руководителем.

65. Процедура отзыва продукции должна быть описана в стандартных операционных процедурах, регулярно проверяться и при необходимости, актуализироваться.

66. Руководителем предприятия оптовой торговли лекарственными средствами должно быть назначено лицо, ответственное за сбор и учет отзывов продукции с рынка, и созданы условия для выполнения необходимых процедур. Ответственное лицо должно быть независимо от отдела сбыта и маркетинга.

67. Лицо, ответственное за сбор и учет отзывов продукции, должно иметь в подчинении соответствующий персонал по процедуре отзыва, укомплектованный в достаточном количестве для проработки информации с необходимой срочностью всех аспектов отзывов.

68. Действия по отзыву должны быть начаты немедленно и в любое время.

69. Все операции по отзыву должны документироваться во время их выполнения и составлен окончательный отчет, содержащий соотношение (баланс) между поставленным и возвращенным количеством продукции. Документы возврата должны быть предоставлены в уполномоченные органы Кыргызской Республики, а также странам, на территорию которых были осуществлены поставки лекарственных средств.

70. Документация по дистрибьюции должна быть доступна лицу/лицам, ответственному/ым за отзывы, и содержать полную информацию о дистрибьюторах и непосредственных заказчиках, получивших продукцию (с указанием адреса, номеров телефона и/или факса, работающих круглосуточно, номеров серии и количества поставленной продукции), включая информацию об экспортируемой продукции и лекарственных образцах.

71. Для обеспечения эффективности мероприятий при отзывах продукции система документирования поставок должна обеспечивать возможность немедленного определения всех мест получения лекарственных средств и установления контактов с дистрибьюторами и непосредственных заказчиков, получивших продукцию.

72. Отозванную продукцию следует идентифицировать и хранить отдельно в безопасной зоне до принятия решения уполномоченного государственного органа Кыргызской Республики в области здравоохранения в сфере обращения лекарственных средств и владельца регистрационного удостоверения.

73. В решении об отзыве должно быть указание о необходимости или отсутствии необходимости отзыва продукции из розничной сети.

74. В случае отзыва продукции по причине или подозрению на ее некачественность должны быть оповещены компетентные уполномоченные органы всех стран, в которые могла быть поставлена эта продукция, а также заказчики (дистрибьюторы, розничные организации, медицинские организации), которым была поставлена данная продукция.

9. Контрафактные (фальсифицированные) лекарственные средства

75. Контрафактные (фальсифицированные) лекарственные средства должны быть идентифицированы как, не соответствующие требованиям законодательства Кыргызской Республики и не подлежащие реализации.

76. Процедура по сбору информации о контрафактной (фальсифицированной) продукции должна быть описана в СОП.

77. Руководителем предприятия оптовой торговли лекарственными средствами должно быть назначено лицо, ответственное за выполнение и координацию мероприятий по сбору информации о контрафактной (фальсифицированной) продукции.

78. Мероприятия по выявлению контрафактной (фальсифицированной) продукции должны быть утверждены первым руководителем предприятия оптовой торговли лекарственными средствами.

79. Все подтвержденные факты по выявлению контрафактной (фальсифицированной) продукции должны быть своевременно задокументированы.

80. Дистрибьютор информирует уполномоченные органы и владельца регистрационного удостоверения подлинного лекарственного средства об обнаружении и наличии контрафактной (фальсифицированной) продукции в течение 10 дней.

81. Контрафактная (фальсифицированная) продукция, выявленная в сети дистрибьюции, должна храниться отдельно от других лекарственных средств. Контрафактная (фальсифицированная) продукция должна быть четко маркирована надписью "Не подлежит реализации".

10. Самоинспекция

82. Самоинспекция проводится с целью оценки соответствия выполнения дистрибьютором всех аспектов надлежащей дистрибьюторской практики, выявления недостатков в выполнении данных требований и внесения предложений по проведению мероприятий, связанных с устранением недостатков.

83. Самоинспекция проводится лицом или независимой группой из числа сотрудников данного предприятия оптовой торговли лекарственными средствами. В обязанности группы входят объективная оценка выполнения требований дистрибьюторской практики по оптовой организации и контроль за осуществлением корректирующих действий.

84. Частота проведения самоинспекции зависит от требований предприятия и определяется руководителем оптовой организации.

85. Проведение всех самоинспекций должно быть задокументировано.

86. Программа по самоинспекции разрабатывается в виде письменных инструкций, обеспечивающих минимальные и единообразные типовые требования, охватывающие следующие пункты:

- персонал;
- производственные помещения, включая помещения для персонала;
- содержание зданий и обслуживание оборудования;
- хранение полученной продукции;
- оборудование;
- документация;
- санитарно-эпидемиологические требования;
- техника безопасности и охрана труда;
- процедура отзыва;
- организация рассмотрения рекламаций;
- результаты предыдущих самоинспекций и предпринятых корректирующих действий.

87. Руководство должно обеспечить проведение безотлагательных действий по устранению выявленных несоответствий и их причин. Провести последующие мероприятия по проверке результатов предпринятых действий и их эффективность.

88. После завершения самоинспекции должен быть составлен отчет. Отчет должен содержать результаты наблюдений самоинспекции, включая оценку и заключения, и при необходимости, рекомендации корректирующих мероприятий.

11. Мониторинг информации

89. Для осуществления мониторинга в сфере обращения лекарственных средств дистрибьютор (предприятие оптовой торговли лекарственными средствами) представляет в уполномоченный государственный орган Кыргызской Республики в области здравоохранения в сфере обращения лекарственных средств следующую информацию:

- по импорту/экспорту лекарственных средств;
- по факту выявления фальсифицированной (контрафактной) продукции;
- о полученных рекламациях о качестве продукции;
- о выявленных браках;
- о количествах изъятой с рынка недоброкачественной продукции.

90. Порядок сбора и учета информации для проведения мониторинга в сфере обращения лекарственных средств устанавливает уполномоченный государственный орган Кыргызской Республики в области здравоохранения в сфере обращения лекарственных средств.

91. В случае несоблюдения пункта 89 настоящих Правил дистрибьютор несет ответственность, установленную законодательством Кыргызской Республики.

12. Информация о дистрибьюторской деятельности, которую следует предоставлять компетентным уполномоченным органам других стран

92. Дистрибьюторы (предприятия оптовой торговли лекарственными средствами), имеющие намерения реализовывать или реализующие лекарственные средства не только в Кыргызской Республике, но и в других странах, должны по требованию компетентных уполномоченных органов другой страны (стран) предоставлять любую информацию о характере деятельности по дистрибьюции, адреса складов и пунктов реализации, если требуется, занимаемую ими площадь.

При необходимости дистрибьютор должен получить информацию о любых обязанностях по обслуживанию населения, которые возлагаются на дистрибьюторов на территории другой страны (стран).

Приложение 7

ФОРМЫ
заявления на государственную регистрацию/перерегистрацию лекарственных средств

(на фирменном бланке)

Настоящим письмом фирма _____ сообщает о своем желании зарегистрировать в Кыргызской Республике лекарственное средство

_____ выпускаемое фирмой под названием _____ в лекарственной форме _____ и предназначено для _____

Настоящее лекарственное средство зарегистрировано в стране-производителе _____

(указать регистрационный номер и дату)

1. Торговое название лекарственного средства (далее - ЛС) _____

(на государственном, официальном языках)

2. Международное непатентованное название (далее - МНН): _____

3. Состав: _____

4. Лекарственная форма, дозировка, концентрация, объем, способ введения, количество доз в упаковке _____

5. Упаковка (наличие и краткое описание):

первичная _____

вторичная _____

6. Фирма-заявитель: _____

7. Фирма-изготовитель _____

(указать для заполнения регистрационного удостоверения)

на государственном, официальном, английском языке

Юридический адрес: _____

Телефон, факс, E-mail: _____

Страна-производитель: _____

8. Доверенное лицо заявителя в Кыргызской Республике _____

ФИО

действующее на основании _____

(доверенность N, дата выдачи, срок действия)

юридический адрес места нахождения:

_____ телефон, факс E-mail _____

9. Представительство в Кыргызской Республике (или в другой стране): _____

Юридический адрес местонахождения: _____

Телефон, факс, E-mail: _____

10. Производство лекарственного средства (ненужное зачеркнуть):

полностью на данной фирме;

частично на данной фирме;

полностью на другой фирме.

11. Полный качественный и количественный состав лекарственного препарата:

Вещество	Количество на единицу лекарственной формы (для гомеопатических - на 100 г)	НД, регламентирующие качество или Фармакопея с указанием года издания	Производитель, адрес места нахождения

Действующие вещества:

1. _____

2. _____

3. _____ и т.д.

Вспомогательные вещества:

1. _____

2. _____

3. _____ и т.д.

Состав оболочки таблетки или корпуса капсулы:

1. _____

2.

_____

3. _____ и т.д.

Примечание: в единицах массы (г, мг, мг/кг), биологических единицах, в единицах концентрации (процентах, мг/мл) на 1 единицу лекарственной формы.

Для лекарственного растительного сырья:

Лекарственное растительное сырье, сбор	НД, регламентирующие качество или Фармакопея с указанием года издания	Производитель, адрес места нахождения

12. Указать вещества, вошедшие в состав ЛС:

человеческого происхождения: _____

животного происхождения: _____

Для лекарственного растительного сырья указать место культивирования или произрастания: дикорастущее или культивируемое _____

_____

13. АТХ код или предложения относительно него _____

14. Основное фармакологическое действие (кроме гомеопатических препаратов) _____

15. Область применения: _____

_____ (указать заболевания, при которых ЛС рекомендуется как профилактическое

_____

или лечебное средство)

16. Рекомендованные дозы:

Для взрослых:

разовая: средняя _____ высшая

_____;
суточная: средняя _____ высшая _____;
курсовая: средняя _____ высшая _____.
Для детей:
разовая: средняя _____ высшая _____;
суточная: средняя _____ высшая _____;
курсовая: средняя _____ высшая _____.

17. Регистрация в стране-производителе и других странах (перечень стран):

N п/п	Название страны	N регистрационного удостоверения (лицензии на маркетинг)	Дата выдачи	Срок действия
1				
2				

18. Защищенность охранными документами (патентами) в стране-производителе и других странах, в том числе и в Кыргызской Республике (подчеркнуть нужное и если "да" - перечислить страны):

Да ☐ Нет ☐

Если "да", то представить информацию:

Номер охранного документа (патента)	Дата выдачи	Срок действия	Владелец охранного документа (патентообладатель)

19. Защищенность товарного знака в Кыргызской Республике (нужное отметить):

Да ☐ Нет ☐

Если "да", то представить информацию:

Номер охранного документа (патента)	Дата выдачи	Срок действия	Владелец охранного документа (патентообладатель)

20. Срок хранения лекарственного средства: _____

Срок использования после первого вскрытия упаковки или после растворения _____

21. Транспортирование: _____

22. Условия хранения (нужное отметить):

Нормальные условия (+15 град. Цельсия до +30 град. Цельсия)

Ниже +8 град. Цельсия (при охлаждении, но без замораживания)

От -5 град. Цельсия до -20 град. Цельсия (в морозильнике)

Ниже -18 град. Цельсия (в условиях глубокого замораживания)
От +2 град. Цельсия до +8 град. Цельсия (при охлаждении)
От +12 град. Цельсия до +15 град. Цельсия
Иные условия (указать конкретные условия хранения)

23. Контролируются международным комитетом по контролю за наркотиками (таблица II, III, IV Списка) (нужное отметить)

Наименование ЛС	МНН лекарственного вещества, подлежащего контролю	Химическое название лекарственного вещества	Список наркотических средств, психотропных веществ и прекурсоров, подлежащих контролю в Кыргызской Республике		
			II	III	IV

24. Форма отпуска в стране-производителе (нужное отметить):

└──────┘ - по рецепту врача

└──────┘ - ОТС (без рецепта)

25. Предусмотрена ли реклама (нужное отметить):

Да ☐ Нет ☐

Заявитель: _____
гарантирую достоверность и идентичность информации, содержащейся во всех экземплярах регистрационного досье, адекватность переводов методик контроля качества, инструкции по медицинскому применению ЛС, а также соответствие образцов ЛС, стандартных образцов лекарственных и посторонних примесей нормативным документам, представляемым на регистрацию.

В случае государственной регистрации обязуюсь осуществлять поставки ЛС, полностью соответствующего образцам, представленным при государственной регистрации, и гарантирую соответствие ЛС по показателям эффективности, безопасности и качества требованиям нормативно-технического документа по контролю за качеством и безопасностью лекарственных средств в течение всего срока годности при соблюдении условий транспортирования и хранения в соответствии с требованиями завода-изготовителя.

Обязуюсь сообщать в течение месяца после принятия решения о любых изменениях в регистрационном досье и обнаружении любых побочных реакций ЛС, ранее не указанных в инструкции по медицинскому применению ЛС для специалистов и инструкции для потребителя, и предоставлять отчеты о безопасности и эффективности ЛС.

Плательщиком экспертизы лекарственного средства является: _____
_____
(завод-изготовитель, представительство, доверенное лицо)

Реквизиты плательщика:

1	Образцы лекарственного средства в упаковке в количестве, достаточном для проведения 3-х кратного анализа (наименование, лекарственная форма, дозировка, концентрация, объем, количество доз в упаковке)	Ед. изм.	Кол-во	
2	Стандартные образцы для определения посторонних			

		примесей (при необходимости)
	3	Образцы субстанции для проведения 3-х кратного анализа
	4	Стандартные образцы активного вещества для анализа субстанции

Сдал (ФИО) _____ Подпись: _____

Принял (ФИО) _____ Подпись: _____

26. Дата заполнения: "____" _____ 20__ г.

27. Подпись руководителя и печать фирмы или официального представителя: _____

Приложение 8

Образец регистрационного удостоверения

XXXXXX	XXXXXX
Номер бланка	Номер бланка
КЫРГЫЗ РЕСПУБЛИКАСЫНЫН САЛАМАТТЫК САКТОО МИНИСТРЛИГИ	МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ КЫРГЫЗСКОЙ РЕСПУБЛИКИ
МАМЛЕКЕТТИК КАТТОО	СВИДЕТЕЛЬСТВО

ЖОНУНДО КУБОЛУК	О ГОСУДАРСТВЕННОЙ РЕГИСТРАЦИИ
Сериясы _____ Номери _____	Серия _____ Номер _____
Мамлекеттик каттоо куну _____ Жарактуулук мооноту ____ _____ чейин	Дата Действительно до государственной регистрации _____
Дары-дармек каражатынын туру _____	Вид лекарственного средства
Дары-дармек каражатынын сатык аталышы _____	Торговое наименование
Эл аралык патенттелбеген аталышы _____	лекарственного средства Международное
Дары формасы, дозасы, олчому _____	непатентованное наименование
Дарыканадан беруу шарттары _____	Лекарственная форма,
Мамлекеттик каттоо жонундо куболуктун ээси _____	дозировка, фасовка Условия отпуска

|Ондуручу _____|из аптеки
_____|
|Держатель
|
|Бул мамлекеттик каттоо жонундо |свидетельства о
|
|куболукто корсотулгон дары-дармек|государственной
|
|каражаты Кыргыз Республикасынын |регистрации
_____|
|мыйзамдарында белгиленген |Производитель
_____|
|тартипте катталган. Кандайдыр бир|
|
|озгортуу киргизилген учурда ушул |Указанное в настоящем
свидетельстве|
|мамлекеттик каттоо жонундо |о государственной
регистрации |
|куболуктун ээси Дары-дармектерди |лекарственное средство
|
|жана медициналык техникаларды |зарегистрировано в
установленном |
|камсыздоо департаментине |законодательством Кыргызской
|
|озгортуулор жонундо маалыматтарды|Республики порядке. В случае
|
|оз учурунда берууго милдеттуу. |внесения каких-либо
изменений |
|Бул мамлекеттик каттоо жонундо |организация-держатель
свидетельства|
|куболук ушул дары-дармек |о государственной
регистрации |
|каражаттарын сатып алууда |обязана своевременно
представить |
|милдеттуу деп эсептелбейт. |информацию о таких
изменениях в |
|департамент лекарственного
|
|Дары-дармектерди жана |обеспечения и медицинской
техники. |
|медициналык техникаларды |Данное Свидетельство о
|
|камсыздоо департаментинин |государственной регистрации
не |
|баш директору: _____ М.О.|является обязательством в
закупке |
|данного лекарственного
средства. |
|

	Генеральный директор
	департамента лекарственного
	обеспечения и медицинской
	техники:
_____ М.П.	

Приложение 9

СООБЩЕНИЕ
о побочных реакциях или отсутствии эффективности
лекарственных средств (желтая карта)
(заполняется медицинским или
фармацевтическим работником)

ПР - побочная реакция
ОЭ - отсутствие эффективности
ЛС - лекарственное средство

1. Информация о пациенте

1. ФИО пациента	2. Адрес пациента	3. N м/карты	4. Возраст	5. Пол (М/Ж)
6. Клинический диагноз (с указанием шифра по МКБ-10)				
Основной:				
Сопутствующий:				

7. Последствие ПР (данные		8. Другая важная информация анамнеза, данные лабораторно-инструментальных исследований, аллергологическое состояние и др.)
☐ выздоров-ление без последствий	☐ выздоровле-ние с последстви-ями	

2. Информация о подозреваемом лекарственном средстве, производителе подозреваемого лекарственного средства

9. Торговое наименование:	13. Ле-карст-венная форма	14. Сут. доза	15. Ра-зовая доза	16. Крат-ность введения	17. Путь вве-дения	18. назна-чения ЛС	19. Дата отмены ЛС
10. МНН (генеричес-кое):							
11. Фирма-про-изводитель ЛС:							

12. Указать номер серии:

20. Показания к назначению подозреваемого лекарственного средства:

3. Информация о побочной реакции/отсутствии эффективности

21. Начало ПР/ОЭ	22. Окончание ПР	23. Категория ПР:
"__" _____ 20__ г.	"__" _____ 20__ г.	☐ смерть пациента
24. Описать ПР ЛС/Указать ОЭ ЛС		☐ угроза жизни
		☐ госпитализация амбулаторного пациента
		☐ продление сроков стационарной госпитализации
		☐ временная или

значимая |
| нетрудоспособность, |
| инвалидность |
| ☐ |
| ☐ врожденные недостатки |
| развития |
| ☐ |
| ☐ ничего из вышеупомянутого |

25. Имелись ли у больного ранее случаи возникновения ПР на данное ЛС:

☐ да ☐ нет

4. Информация о сопутствующих лекарственных средствах (за исключением препаратов, которые применялись для коррекции последствий ПР)

26. Сопутствующие ЛС торговое название ЛС, (МНН)	27. Лекарственная форма	28. Разовая доза	29. Кратность приема	30. Способ введения	31. Дата назначения	32. Дата отмены

5. Средства коррекции побочной реакции

33. Сопровождалась ли отмена ПЛС исчезновением ПР: ☐ да ☐ нет	36. ☐ Коррекцию ПР не проводили
34. Отмечалось ли возобновления ПР после повторного назначения подозреваемого ЛС: ☐ да ☐ нет	37. ☐ Отмена сопутствующих ЛС (указать, какие):
35. Отмечалось ли возобновления ПР	38. ☐ Медикаментозная терапия ПР

после снижения дозы подозреваемого ЛС:	(указать ЛС, дозовый режим, продолжительность назначения):
☐ да	
☐ нет	

6. Причинно-следственная связь между клиническими проявлениями побочной реакции и подозреваемого лекарственного средства

☐ Определенная	☐ Вероятная	☐ Возможная	☐ Сомнительная	☐ Не подлежит классификации

7. Информация об уведомителе

ФИО уведомителя (врача или фармацевта)	Телефон/факс	Место работы	Дата заполнения	Подпись

Сообщение заполняется врачом или фармацевтом и предоставляется по адресу: г.Бишкек, ул. 3-я линия, 25. Тел.: 21 92 95, Факс: 21

92 76 |
|или по электронной почте: e-mail:
|
└──┘

ТРЕБОВАНИЯ
к заполнению карты-сообщения о ПР или ОЭ ЛС
лекарственного средства (желтой карты)
при медицинском применении
(заполняется медицинским или
фармацевтическим работником)

1. Информация о пациенте

1. Инициалы пациента (Фамилия, имя и отчество пациента обозначаются первыми буквами: если сообщение касается ЛС, которое принимала беременная женщина, а ПР возникла у плода, то все данные (за исключением ПР) указываются о матери.

2. Указывается место проживания пациента, которому было назначено подозреваемое ЛС.

3. Номер истории болезни/амбулаторной карты (указываются номер истории болезни или амбулаторной карты пациента).

4. Возраст (для пациентов в возрасте от 3 лет и старше - указываются годы (например, 4 года); для пациентов до 3 лет - месяцы (например, 24 месяца); для пациентов до месяца - дни (например, 5 дней).

5. Пол (обозначается так: Ж или М. Если сообщение касается ЛС, которое принимала беременная женщина, а ПР возникла у плода, то все данные (за исключением ПР) указываются о матери с указанием триместра беременности).

6. Клинический диагноз (с указанием шифра по Международной статистической классификации болезней и родственных проблем здравоохранения десятого просмотра (далее - МКБ-10).

7. Последствие ПР (отмечаются соответствующие позиции, приведенные в пункте 7).

8. Другая важная информация (данные анамнеза, данные лабораторно-инструментальных исследований, аллергологический анамнез и др.), которые могут влиять на возникновение ПР, но непосредственно с ним не связанные.

2. Информация о подозреваемом ЛС,
производителе подозреваемого ЛС

9. Указывается торговое название ЛС, которое подозревается в причастности к возникновению ПР.

10. Указывается международное непатентованное наименование ЛС, которое подозревается в причастности к возникновению ПР.

11. Указывается производитель подозреваемого ЛС (полное название), страна.

12. Указывается номер серии подозреваемого ЛС.

13. Указывается лекарственная форма ЛС, которое подозревается в причастности к возникновению ПР.

14. Указывается суточная доза подозреваемого ЛС.

15. Указывается разовая доза подозреваемого ЛС.

16. Указывается кратность приема подозреваемого ЛС.

17. Указывается способ введения подозреваемого ЛС.

18. Указывается день, месяц и год назначения подозреваемого ЛС.

19. Указывается день, месяц и год отмены подозреваемого ЛС.

20. Указываются показания к назначению подозреваемого ЛС.

3. Информация о ПР/ОЭ

21. Указывается день, месяц, год возникновения ПР/ОЭ.

22. Указывается день, месяц, год окончания ПР.

23. Категория ПР. Отмечаются соответствующие позиции, приведенные в пункте 23 информации о побочной реакции/отсутствии эффективности.

24. Описание ПР/указание ОЭ ЛС. Детально описывается ПР, включая непосредственное проявление ПР, а также краткое описание всей клинической информации, которая может касаться выявленной ПР. По возможности, копии выписок из амбулаторной карты или истории болезни прилагаются к карте.

25. Указать, имелись ли у больного ранее случаи возникновения ПР на данное ЛС. Отмечаются соответствующие позиции, приведенные в пункте.

4. Информация о сопутствующих ЛС за исключением препаратов, которые применялись для коррекции последствий ПР

26. Указывается торговое название и международное непатентованное наименование сопутствующих ЛС, которые назначались.

27. Указывается лекарственная форма сопутствующих ЛС.

28. Указывается разовая доза сопутствующих ЛС.

29. Указывается кратность приема сопутствующих ЛС.

30. Способ введения (указывается способ введения сопутствующих ЛС).

31. Указывается дата (день, месяц и год) назначения сопутствующих ЛС.

32. Указывается дата (день, месяц и год) отмены сопутствующих ЛС.

5. Средства коррекции ПР

33. Отмечаются соответствующие позиции, приведенные в главе 5.

6. Причинно-следственная связь между клиническими проявлениями ПР и подозреваемым ЛС

34. Отмечается соответствующая позиция главы 6.

7. Информация об уведомителе

35. Заполняются соответствующие позиции главы 7.

Приложение 10

ОТЧЕТ
о случаях побочных реакций при медицинском применении лекарственных средств у пациентов в ОЗ
(сроки предоставления: не позднее 25 декабря текущего года)

Наименование организации-составителя информации: _____

Адрес организации-составителя информации: _____

1	2	3	4	5	6	7	8
N п/п	Источник поступления карты-сообщения амбулаторной карты	ФИО/N истории болезни или	Возраст	Пол (М, Ж)	Торговое название подозреваемого ЛС и МНН, форма выпуска,	Системные проявления ПР подозреваемого ЛС	Основной и сопутствующий диагнозы (по МКБ-10)

					произво-дитель, страна		
1	2	3	4	5	6	7	8
1							
2							
3							
4							
5							

9	10	11	12	13

Монофарма-котерапия дополнительной фармакотерапии		Продолжительность фармакотерапии (дни)	Отмена подозреваемого ЛС		Назначение фармакотерапии	Последствие ПР ЛС			
да	нет		да	нет		Выздоровление без последствий		Продление госпитализации	
						да	нет	да	нет
9	10	11	12	13	14	15	16	17	18

Количество штатных должностей врачей (всего): _____

Дата "___" _____ 20__ г. М.П. Руководитель учреждения _____
(подпись)

Исполнитель _____ _____ _____
(подпись) (ФИО) (ФИО)

ТРЕБОВАНИЯ
к составлению отчета о случаях побочных реакций
при медицинском применении лекарственных средств
у пациентов в организациях здравоохранения

1. Указывается порядковый номер карты-сообщения.
2. Указывается источник поступления карты-сообщения.
3. Указывается фамилия, имя, отчество пациента, которые обозначаются первыми буквами. Например: Кузнец Елена Ивановна - К.Е.И., и указывается номер медицинской карты стационарного больного или амбулаторной карты.
4. Указывается возраст пациента. Для пациентов в возрасте от 3 лет и старше - указываются годы (например, 4 года); для пациентов младше 3 лет - месяцы (например, 24 месяца); для пациентов в возрасте до 1 месяца - дни (например, 5 дней).
5. Пол (М, Ж). Обозначается так: Ж или М. Если сообщение касается лекарственного средства, которое принимала беременная женщина, а побочная реакция возникла у плода, то все данные (за исключением побочной реакции) предоставляются о матери с указанием триместра беременности.
6. Указываются торговое название и международное непатентованное наименование лекарственного средства, которое подозревается в причастности к возникновению побочной реакции, его форма выпуска, производитель (полное название), страна.
7. Указываются системные проявления побочной реакции лекарственного средства - негативные клинические проявления, связанные с преобладающим или комбинированным влиянием на функции органов пищеварения, кожи, центральной нервной системы, сердечно-сосудистой системы, системы дыхания, мочевыводящей, иммунной и

других систем вследствие назначения подозреваемого лекарственного средства или комбинаций лекарственных средств, приводящих к соответствующему нарушению жизнедеятельности организма.

8. Указывается основной клинический и сопутствующий диагнозы пациента, у которого наблюдалась побочная реакция с указанием шифра МКБ-10.

9. Монофармакотерапия. Если было назначено только подозреваемое лекарственное средство - обозначить "да" |v|, если вместе с подозревае-мым лекарственным средством назначались еще и другие лекарственные средства - обозначить "нет" |v|.

10. Продолжительность фармакотерапии (дни). Указывается длительность приема подозреваемого лекарственного средства до момента возникновения побочной реакции. Длительность может определяться в часах, днях, неделях, месяцах или годах. При возникновении побочной реакции после приема одной или нескольких доз подозреваемого лекарственного средства указывается дозовый режим.

11. Отмена подозреваемого лекарственного средства. Если подозрева-емое лекарственное средство было отменено - обозначить "да" |v|, а если подозреваемое лекарственное средство не отменялось - обозначить "нет" |v|.

12. Назначение дополнительной фармакотерапии. Если для коррекции состояния пациента вследствие развития побочной реакции лекарственного средства назначалась дополнительная фармакотерапия - обозначить "да" |v|, если не назначалась - обозначить "нет" |v|.

13. Последствия побочной реакции лекарственного средства:

1) Выздоровление без последствий - если проявления побочной реак-ции у пациента исчезли без последствий - обозначить "да" |v|, если пос-ле отмены подозреваемого лекарственного средства и/или

назначения дополнительной фармакотерапии наблюдаются остаточные проявления побочной

реакции - обозначить "нет" [v].

2) Продление госпитализации - если вследствие развития побочной реакции срок госпитализации пациента был продлен и/или развитие побоч-

ной реакции привело к госпитализации пациента - обозначить "да" [v],

если вследствие развития побочной реакции срок госпитализации не прод-

левался - обозначить "нет" [v].

Приложение 11

СООБЩЕНИЕ
о побочной реакции или отсутствии эффективности
лекарственного средства при медицинском применении
(заполняет производитель/заявитель/или
его представитель)

ПР - побочная реакция
ОЭ - отсутствие эффективности
ЛС - лекарственное средство
МНН - международное непатентованное наименование

1. Информация о пациенте и побочной реакции

1. ФИО пациента	2. Страна	3. Возраст	4. Пол	5. Категория ПР:
				[ ] смерть пациента
				[ ] угроза жизни
			[ ] Ж	[ ]

			☐	☐ госпитализация амбулаторного
			☐ М	пациента или продление
				сроков госпитализации
6. Описать ПР ЛС/Указать ОЭ ЛС				стационарного
				☐
				☐ временная
				нетрудоспособность,
				инвалидизация
				☐
				☐ врожденные пороки развития
				☐
				☐ ничего из вышеупомянутого
7. Начало ПР/ОЭ ЛС	8. Окончание ПР			9. Последствие побочной реакции
"__" _____ 20_ г.	"__" _____ 20_ г.			(ПР):
				☐
				☐ ПР продолжается
				☐
				☐ выздоровление без
				последствий
				☐
				☐ выздоровление с
				последствиями

2. Информация о подозреваемом лекарственном средстве

10. Торговое название подозреваемого ЛС. ЛС и МНН, лекарственная форма подозреваемого ЛС		14. Отмена ЛС Сопровождалась ли отмена исчезновением ПР: ☐ да ☐ нет
11. Разовая доза и кратность приема подозреваемого ЛС	12. Способ введения подозреваемого ЛС	15. Повторное назначение подозреваемого ЛС. Отмечено возобновление ПР после повторного назначения подозреваемого ЛС: ☐ да ☐ нет
13. Показание для назначения подозреваемого ЛС		16. Снижение дозы подозреваемого ЛС: Отмечено возобновление ПР после снижения дозы подозреваемого ЛС:

		☐ да	☐ нет
17. Дата назначения подозреваемого ЛС (от/до):		18. Продолжительность терапии подозреваемого ЛС (от/до):	

3. Информация о сопутствующих лекарственных средствах (за исключением ЛС, которые применялись для коррекции последствий ПР)

Данные анамнеза

19. Сопутствующие ЛС. Торговое название и МНН: _____ Лекарственная форма: _____ Разовая доза: _____ Кратность приема: _____ Способ введения: _____ Дата назначения (от/до): _____	20. Другая важная информация, которая имеет отношение к развитию ПР (данные анамнеза жизни, заболевания, аллергического состояния, лабораторно-инструментальных исследований и т.п.)

4. Информация о производителе

21. Название и местонахождение производителя:	24. Источник поступления данных о ПР производителю: ☐

	☐ исследователь
	☐
	☐ медпредставитель
	☐
	☐ медработник
	☐
	☐ фармацевт

22. N серии подозреваемого ЛС:

23. Дата получения производителем данных о ПР: "___" _____ 20__ г.	25. Дата заполнения сообщения "___" _____ 20__ г.

26. Подпись ответственного лица (производителя/представителя):

Сообщение заполняется производителем/заявителем (или его представителем) и предоставляется по адресу: г.Бишкек, ул. 3-я линия,

25. Тел.: 21 92 95, Факс: 21 92 76 или по электронной почте: e-mail:

ТРЕБОВАНИЯ
к составлению сообщения о побочной реакции

или оценке эффективности лекарственного средства
при медицинском применении
(заполняет производитель/заявитель)

1. Информация о пациенте и побочной реакции

1. Фамилия, имя и отчество пациента обозначаются первыми буквами: если сообщение касается ЛС, которое принимала беременная женщина, а побочная реакция возникла у плода, то все данные (за исключением ПР) предоставляются о матери.

2. Указать страну, где возникла побочная реакция.

3. Указать возраст. Для пациентов в возрасте от 3 лет и старше указываются годы (например, 4 года); для пациентов до 3 лет - месяцы (например, 24 месяца); для пациентов в возрасте до месяца - дни (например, 5 дней).

4. Пол. Обозначается так: "Ж" или "М".

5. Категория побочной реакции. Отмечаются соответствующие позиции, указанные в пункте 5 приложения 9 к настоящему постановлению.

6. Описание побочной реакции. Комментарии, если необходимо (особенно, если оценка связи между ПР и подозреваемым ЛС врача и производителя не совпадает). Или указание об отсутствии эффективности лекарственного средства.

7. Указывается дата начала побочной реакции/или ОЭ ЛС.

8. Указывается дата окончания побочной реакции.

9. Последствие ПР. Отмечаются соответствующие позиции, приведенные в пункте 9.

2. Информация о подозреваемом ЛС

10. Указываются торговое название и международное непатентованное наименование лекарственного средства, которое подозревается в причастности к возникновению побочной реакции, его лекарственная форма.

11. Указывается разовая доза и кратность приема подозреваемого ЛС.

12. Указывается способ введения подозреваемого ЛС.

13. Указывается показание к назначению подозреваемого ЛС.

14. Отмена подозреваемого ЛС. Сопровождалась ли отмена подозреваемого ЛС исчезновением ПР? Отмечаются соответствующие позиции, указанные в пункте 14.

15. Повторное назначение подозреваемого лекарственного средства. Отмечено ли возобновление побочной реакции после повторного назначения подозреваемого лекарственного средства? Отмечаются соответствующие позиции, указанные в пункте 15.

16. Снижение дозы подозреваемого ЛС. Отмечено ли возобновление побочной реакции после снижения дозы подозреваемого лечебного средства? Отмечаются соответствующие позиции, указанные в пункте 16.

17. Дата назначения (от/до). Указывается дата начала терапии и дата окончания терапии.

18. Указывается продолжительность терапии подозреваемым ЛС.

3. Информация о сопутствующих лекарственных средствах (за исключением ЛС, которые применялись для коррекции последствий ПР)

19. Указывается торговое название и МНН сопутствующих ЛС, которые назначались, их лекарственная форма, разовая доза, кратность приема, способ введения, дата назначения (от/до).

20. Другая важная информация, которая имеет отношение к развитию ПР. Указываются данные анамнеза жизни, заболевания, аллергического состояния, лабораторно-инструментальных исследований и т.п.

4. Информация о производителе

21. Указывается название и место нахождение производителя подозреваемого ЛС.

22. Отмечается номер серии подозреваемого ЛС.

23. Указывается дата, когда производитель получил данные о побочной реакции подозреваемого ЛС (день, месяц, год).

24. Указывается источник поступления данных о ПР производителю. Отмечаются соответствующие позиции пункта 24.

25. Указывается дата, когда производитель заполнил сообщение (день, месяц, год).

26. Ставится подпись ответственного лица.

Приложение 12

СТРУКТУРА регулярно обновляемого отчета по безопасности лекарственного средства, разрешенного к медицинскому применению в Кыргызской Республике

(PSUR - Periodic Safety Update Reports)

1. Титульный лист

Регулярно обновляемый отчет по безопасности лекарственного средства (регулярный отчет)

Международное название: _____

Код АТХ: _____

Торговое название лекарственного средства	Состав лекарственного средства	Номер регистрационного свидетельства в Кыргызской Республике	Дата выдачи регистрационного свидетельства в Кыргызской Республике	Владелец свидетельства
1	2	3	4	5

Статус лекарственного средства в Кыргызской Республике: Регистрация/Перерегистрация.

Международная дата рождения (IBD): "___" _____ ___ года.

Отчетный период: от "___" _____ 20__ года до "___" _____ _____ 20__ года.

Дата составления отчета: "___" _____ 20__ года.

Общее количество томов: _____

Период, который будет охвачен следующим отчетом:

от "___" _____ 20__ года до "___" _____ 20__ года

Наименование и место нахождение владельца регистрационного свидетельства: _____

Уполномоченное лицо, ответственное за фармакологический надзор (в том числе в Кыргызской Республике): _____ _____

ФИО

Место нахождение:

_____

Номер телефона/факса: _____

Электронная почта: _____

Подпись: _____

2. Содержание отчета по безопасности лекарственного средства, разрешенного к медицинскому применению в Кыргызской Республике

1. Положения касательно лицензирования препарата в странах мира (в виде таблицы: название страны, номер регистрационного свидетельства, дата выдачи торговой лицензии и следующей перерегистрации; любое ограничение условий лицензии; показания к применению; дата выпуска препарата на рынок; торговая/ые/ название/я/).

2. Обновленные данные касательно мероприятий, принятых регуляторными органами или владельцем регистрационного свидетельства, по вопросам безопасности приостановления действия или аннулирование торговой лицензии; отказ в перерегистрации; ограничение при применении; изменения дозового режима; изменения показаний к применению; изменения в рецептуре и др. Необходимо указать причины, связанные с безопасностью, которые послужили основанием для принятия соответствующего решения, предоставить необходимую документацию; предоставить копии соответствующих сообщений.

3. Изменения в предоставленной информации по безопасности (предоставляются измененные данные по безопасности, которые имеет производитель/заявитель/или его представитель, касательно противопоказаний, предостережений, побочных реакций на лекарственное средство или те, что обусловлены его взаимодействием с другими лекарственными средствами, которые были внесены на протяжении отчетного периода, с обоснованием и предоставлением измененных разделов). В случае существенных расхождений между Инструкцией для медицинского применения/листком-вкладышем лекарственного средства и информацией по безопасности лекарственного средства, которые утверждены в Кыргызской Республике, производитель/заявитель/или его представитель должен подготовить короткие комментарии с описанием существующих отличий и их последствий относительно общей оценки безопасности, с указанием предложенных или принятых мер. Эти комментарии нужно предоставить в виде сопроводительного письма или приложения к регулярному отчету.

4. Влияние лекарственного средства на пациента (предоставляется оценка количества пациентов, которые применяли этот препарат, а также метод, который использовался для проведения этой оценки: койко-дни, количество назначений или количество единиц дозирования

лекарственного средства и т.п.). В случае если указанные выше или более точные измерения отсутствуют, используют показатели объемов продаж препарата (упаковки, единицы формы выпуска). При невозможности проведения оценки количества пациентов, необходимо предоставить соответствующие объяснения и обоснования.

Предоставляется оценка влияния лекарственного средства на пациента, а также метод, который использовался для проведения этой оценки (частота развития побочных реакций, возникших при медицинском применении этого лекарственного средства и т.п.).

В случае если данные отчета указывают на возможную проблему, нужно предоставить детальные данные из других стран (указав рекомендованные на местах суточные дозы) или представить эту информацию по иным показателям (например, по показаниям, лекарственным формам).

5. Предоставление индивидуальных историй болезни. Случаи проявлений побочных реакций лекарственного средства, которые представлены в виде перечня. В перечень должны вноситься данные для каждого пациента только один раз, независимо от того, сколько терминов для описания побочной реакции приведено в сообщении для данного случая. Если же приведено более одной реакции, следует отметить все реакции, но случай проявления побочной реакции должен быть отнесен к перечню по описанию наиболее серьезной побочной реакции лекарственного средства (симптом, диагноз) по выбору производителя/заявителя (или его представителя):

а) спонтанные сообщения о побочной реакции лекарственного средства, полученные производителем (страна, где зафиксирован данный случай; источник сообщения; возраст и пол пациента; дозовый режим подозреваемого лекарственного средства; дата начала побочной реакции; дата начала и завершения терапии (продолжительность лечения); описание реакции, приведенное в сообщении; последствия для пациента (например, смерть, выздоровление, осложнения); комментарии (оценка причинно-следственной связи, если производитель не согласен с уведомителем; сопутствующие лекарственные средства, которые могли повлиять на развитие побочной реакции; показания к назначению данного препарата; результаты отмены/повторного назначения препарата и т.п.);

б) спонтанные сообщения о побочной реакции лекарственного средства, полученные регуляторными органами (указываются данные о побочной реакции лекарственного средства, полученные уполномоченным государственным органом Кыргызской Республики в области здравоохранения в сфере обращения лекарственных средств):

- ожидаемые/неожидаемые;
- серьезные/несерьезные.

Анализ перечней:

- сводные таблицы (итоговые сведенные данные для каждого из перечней случаев проявлений побочных реакций лекарственного средства вносят в сводные таблицы, где отдельно отмечают серьезные и несерьезные реакции, зарегистрированные и незарегистрированные производителем/заявителем). В случае недостаточной информации для

составления сводной таблицы, данные излагают произвольно;

- анализ индивидуальных историй болезни производителем/заявителем (при необходимости).

6. Исследования:

а) описание всех исследований, которые содержат важную информацию относительно безопасности, а также вновь проанализированных исследований, которые были проведены на протяжении отчетного периода, включая данные эпидемиологических, токсикологических или лабораторных исследований;

б) публикация результатов проведенного исследования в специализированных медицинских изданиях.

7. Общая оценка безопасности. Обновленная информация относительно перечисленных ниже подпунктов:

а) производитель/заявитель/или его представитель должен предоставить краткий анализ данных вместе с проведенной оценкой значимости данных, собранных за этот период. Также нужно проанализировать собранные данные о случаях проявлений побочных реакций и, в первую очередь, предоставить такую информацию:

- изменения в характеристиках зарегистрированных компанией побочных реакций лекарственного средства (их тяжести, последствий, целевой группы населения);

- количество серьезных незарегистрированных компанией (неуказанных в инструкции/листке-вкладыше для медицинского применения) побочных реакций лекарственного средства;

- количество несерьезных незарегистрированных компанией (не указанных в инструкции/листке-вкладыше для медицинского применения) побочных реакций лечебного средства;

- количество серьезных зарегистрированных компанией (указанных в инструкции/листке-вкладыше для медицинского применения) побочных реакций лечебного средства;

- количество несерьезных зарегистрированных компанией (указанных в инструкции/листке-вкладыше для медицинского применения) побочных реакций лекарственного средства;

- увеличение частоты сообщений о зарегистрированных компанией ожидаемых побочных реакциях лекарственного средства, включая комментарии по поводу того, можно ли считать, что эти данные отображают существенно важные изменения относительно оценки безопасности применения лекарственного средства.

Следующие подпункты должны подробно освещать любую новую проблему, связанную с безопасностью применения лекарственного средства, с комментариями и оценкой значимости новой информации по таким вопросам:

б) взаимодействие лекарственных средств;

в) случаи передозировок;

г) случаи злоупотребления, ошибочного, нерационального применения лекарственного средства;

д) случаи применения лекарственного средства в период беременности и лактации;

ж) случаи применения лекарственного средства у особых групп

пациентов (детей, лиц пожилого и старческого возраста, групп с нарушением функций органов и систем);

з) эффекты длительного применения лекарственного средства.

8. Выводы. Нужно указать, какие данные по безопасности не соответствуют раньше собранным и ссылкам по безопасности применения лекарственного средства. Сделать общий вывод относительно безопасности лекарственного средства при медицинском применении за отчетный период.

Примечание:

1. В случае принятия решения о внесении изменений в инструкцию для медицинского применения (листок-вкладыш) лекарственного средства, производитель/заявитель должен подать заявку на внесение изменений одновременно с регулярным отчетом, а если это является невозможным, предоставить график предоставления этих документов.

2. В случае, если регулярный отчет подан на английском языке, то подпункты 3, 4, 7, 8 должны быть представлены в переводе на русский язык.

Приложение 13

Форма предоставления сведенных данных производителем/заявителем (или его представителем) о состоянии безопасности медицинского применения лекарственного средства в Кыргызской Республике за период действия последнего регистрационного свидетельства

Календарный год (указываются календарные годы в хронологическом порядке)	Количество побочных реакций: указывается количество и соотношение серьезных/несерьезных побочных реакций	Объем продаж: указывается количество в единицах формы выпуска: таблетках, ампулах, флаконах и т.п.(1)	Показатель частоты побочных реакций лекарственного средства(2)

1	2	3	4
Всего:			

Выводы. Должны содержать конкретные данные, анализ необходимости внесения изменений в информацию по безопасности лекарственного средства (Инструкцию для медицинского применения, листок-вкладыш для пациента) и предложенные по этому поводу производителем/заявителем (или его представителем) рекомендации и т.п.

Примечание:

1. 3-я колонка этой формы заполняется производителем/заявителем (или его представителем) в случае необходимости, по требованию уполномоченного государственного органа в области здравоохранения в сфере обращения лекарственных средств.

2. 4-я колонка этой формы рассчитывается производителем/заявителем (или его представителем), как указано в пункте 5 регулярного отчета. При определении показателя частоты побочных реакций лекарственного средства производитель/заявитель может использовать данные об объемах продаж, полученные от независимых организаций, которые занимаются мониторингом рынка.

Приложение 14

СТРУКТУРА
протокола исследования безопасности лекарственного средства, разрешенного к медицинскому применению в Кыргызской Республике

1. Общая информация

1. Название исследования, код, дата.

2. Название исследуемого лекарственного средства, форма выпуска, название производителя.

3. Информация о производителе/заявителя/или его представителя, фамилия представителя производителя/заявителя/или его представителя, ответственного за фармакологический надзор, их

местонахождение и контактные телефоны.

4. Фамилия и должность лица, которое подписывает протокол исследования со стороны производителя/заявителя/или его представителя.

5. Информация об организации, уполномоченной производителем/заявителем или его представителем провести исследование, а также ее местонахождение и контактные телефоны (если такое назначается).

6. Фамилия, должность и подпись специалиста уполномоченного государственного органа Кыргызской Республики в области здравоохранения в сфере обращения лекарственных средств, с которым согласовывается протокол со стороны структурного подразделения уполномоченного государственного органа Кыргызской Республики в области здравоохранения в сфере обращения лекарственных средств.

7. Фамилия, должность и подпись руководителя исследования (если такой назначается), который подписывает протокол.

8. Название(я) и местонахождение клинических и диагностических отделений и/или других отделений лечебно-профилактических организаций, где будет проводиться исследование.

9. Фамилия(и) и должность(и) исследователя(лей) и/или ответственных исследователей (если такие назначаются), номер контактного телефона.

10. Основные этапы исследования и график их проведения.

2. Цель и задачи исследования

11. Цель должна четко определять, что планируется получить с помощью данного исследования.

12. Задачи должны определять пути достижения цели исследования. Обоснование этих задач должно содержать объяснение, как выполненные задачи будут содействовать решению существующих проблем и выполнению цели исследования.

3. Обоснование исследования

13. Название и описание исследуемого лекарственного средства (необходимо указать состав лекарственного средства, его механизм действия, фармакокинетику, фармакодинамику, показания для применения, побочные реакции, противопоказания, передозировку, особенности применения, особенности взаимодействия с другими лекарственными средствами, условия и срок хранения).

14. Критический обзор литературных источников. Данные литературы необходимо изложить с точки зрения оценки проблемы, которой посвящено, данное исследование. Необходимо описать результаты доклинических исследований (эксперименты на культурах клеток, тканей, животных и т.п.), клинических испытаний (на пациентах/добровольцах), прежде проведенных фармакоэпидемиологических исследований, существенных для данного исследования.

15. Описание способов введения, дозирования, схем и продолжительности введения исследуемого лекарственного средства, которые соответствуют информации, содержащейся в Инструкции для медицинского применения.

16. Ссылка на то, что данное исследование будет проводиться с соблюдением протокола.

17. Общая характеристика исследуемых пациентов. Указываются такие параметры: лица/группы исследуемых пациентов (возраст, пол), место, период времени наблюдения и критерии отбора (например: диагноз, по поводу которого применялся или будет применяться исследуемое лекарственное средство).

18. Ссылка на публикации и другие источники информации, использованные при планировании и обосновании исследования.

4. Дизайн исследования

19. Описание вида/дизайна исследования (например, исследование типа "случай-контроль", когортное исследование), должно быть обосновано, почему именно этот вид дизайна был выбран для проведения исследования.

20. Описание мероприятий, которые дают возможность

снизить/избежать влияния систематической ошибки, которая связана с ходом исследования (например, формирование групп исследуемых, в случае использования когортного (группового) дизайна или "случай-контроль").

21. Основные и второстепенные показатели, которые будут использованы в ходе исследования (например, субъективные ощущения исследуемых, лабораторные показатели, данные объективных исследований).

22. Перечень первичных документов, которые будут основанием при проведении исследования (например, сообщения, анкеты, журналы записей лечебно-профилактических организаций, истории болезней или выписки из них, амбулаторные карты, лабораторные записи, опросники, журналы выдачи лекарственных препаратов, распечатки приборов, верифицированные и заверенные копии или расшифровки фонограмм, фотографические негативы, микропленки или магнитные носители, рентгеновские снимки, административные документы, записи, которые сохраняются в аптеке, лаборатории и в отделении инструментальной диагностики).

23. Описание методов сбора, анализа и обработки информации, полученной в течение исследования. Описываются методы/программы, которые будут использованы для сбора, анализа и статистической обработки данных, полученных при проведении исследования.

24. Методы формирования исследуемой популяции.

25. Общая запланированная продолжительность исследования и продолжительность каждого этапа исследования.

5. Критерии включения и исключения исследуемых в/из исследование(я)

26. Критерии включения пациентов в исследование (обусловлены показаниями к назначению исследуемого лекарственного средства и не должны их превышать).

27. Критерии исключения пациентов из исследования (обусловлены противопоказаниями к назначению исследуемого лекарственного средства и не должны их превышать).

6. Лечение пациентов

28. Для исследуемой группы пациентов должны быть предоставлены сведения о способе применения исследуемого лекарственного средства, его название, доза, схема лечения, пути и способы введения.

7. Оценка эффективности исследуемого лекарственного средства

29. Перечень показателей эффективности исследуемого лекарственного средства, обусловленные его показаниями к применению.

30. Методы оценки и регистрации показателей эффективности.

8. Оценка безопасности исследуемого лекарственного средства

31. Перечень показателей оценки безопасности лекарственного средства, которые используются в ходе исследования.

32. Перечень тех факторов, которые могут способствовать возникновению побочной реакции исследуемого лекарственного средства (например, взаимодействие исследуемого лекарственного средства с другими лекарственными средствами, влияние болезни, влияние медицинских ошибок, если такие будут определяться).

33. Методы оценки и регистрации показателей безопасности лекарственного средства, которые определяются в ходе исследования.

34. Требования к отчетности, процедуре регистрации и сообщениям о побочных реакциях лекарственного средства при его медицинском применении, а также те заболевания, которые возникли или были выявлены во время проведения исследования.

35. Четкие определения возможных последствий побочных реакций лекарственного средства на здоровье исследуемых. Должны быть указаны возможные последствия: смерть, инвалидность, аномалия развития плода, госпитализация, удлинение срока госпитализации, выздоровление с последствиями, выздоровление без последствий или другое.

36. Вид и объем медицинской помощи, оказываемой исследуемым лицам в случае возникновения побочных реакций.

9. Статистика

37. Описание всех методов статистической обработки полученных данных.

38. Количество исследуемых, которое будет включено в исследование. В случае проведения исследования в нескольких медицинских учреждениях, количество исследуемых, которые включаются в исследование, указывается для каждого медицинского учреждения отдельно.

Описывается обоснование запланированного масштаба исследования, а именно: обоснование связи между задачами/целью и масштабом запланированного исследования (количеством исследуемых) согласно соотношению выявленных побочных реакций.

39. Процедуры регистрации данных, которые не анализируются и фальсифицированных данных.

10. Прямой доступ к первичным данным/документации

40. Производитель/заявитель/или его представитель должен убедиться, что в протоколе исследования или другом письменном соглашении есть указание на то, что исследователь/лечебное учреждение будут предоставлять производителю/заявителю или его представителю и уполномоченному государственному органу Кыргызской Республики в области здравоохранения в сфере обращения лекарственных средств прямой доступ к первичным данным/документации, которые имеют отношение к данному исследованию.

11. Контроль и обеспечение качества исследования

41. Описание процедур обеспечения контроля качества всех этапов исследования. Описываются механизмы обеспечения качества и достоверности данных, которые анализируются при проведении исследования (например, предоставленные сертификаты квалификации лабораторий, где проводились исследования; данные квалификации групп, которые проводят исследование; график контрольных визитов производителя/заявителя или его представителя к исследователям исследования и т.п.).

12. Методы защиты исследования и исследуемых лиц

42. Протокол исследования должен быть одобрен этическим советом.

43. Описание методов защиты исследуемых и исследования. Описание информации о том, подвергаются ли пациенты, которые включены в исследование опасности во время исследования, будет ли информация об этих лицах, полученная в течение исследования, конфиденциальной. Описание обстоятельств и гарантий об

исследовании, при наличии которых эта информация останется конфиденциальной или может быть предоставлена организациям, которые участвовали в этом исследовании только в обезличенном виде.

13. Публикации

44. Обсуждаются вопросы публикации результатов, полученных при проведении данного исследования.

14. Финансирование

45. Обсуждаются вопросы финансирования, если они не приведены в отдельном договоре.

Приложение 15

СООБЩЕНИЕ
о начале исследования безопасности лекарственного средства, разрешенного к медицинскому применению
(заполняется производителем/заявителем или его представителем)

Идентификация исследования безопасности лекарственного средства, разрешенного к медицинскому применению (далее - исследование безопасности)

Кодовый номер протокола, присвоенный производителем/заявителем или его представителем
Полное название исследования безопасности
Дата согласования с уполномоченным государственным органом Кыргызской Республики в области здравоохранения в сфере обращения лекарственных средств: "___" _____ 20__ года

Идентификация производителя/заявителя
(или его представителя)
(отметьте соответствующие пункты)

[ ]	Сообщение о начале исследования безопасности в уполномоченный орган
[ ]	Производитель
[ ]	Заявитель
[ ]	Лицо или организация, уполномоченная производителем/заявителем/или его представителем для предоставления данного сообщения
	ФИО контактного лица
	Адрес места нахождения:
	Телефон:
	Факс:

Электронная почта:

Начало исследования безопасности "___" _____ 20__ года

Укажите лечебно-профилактическое учреждение(я), где будет проведено(ы) исследование безопасности

Название:

Адрес места нахождения:

Ответственный исследователь или исследователи:

1. _____ Подпись: _____
ФИО

2. _____ Подпись: _____
ФИО

3. _____ Подпись: _____
ФИО

Я, ниже подписавшийся, этим подтверждаю/подтверждаю от лица производителя/заявителя (или его представителя), что предоставленная выше информация является верной.

|
|Производитель/заявитель/или его представитель, предоставляющий
|
|сообщение о начале исследования безопасности в уполномоченный
|
|государственный орган Кыргызской Республики в области здравоохранения|
|в сфере обращения лекарственных средств:
|
|Дата: "___" _____ 20__ года
|
|Подпись: _____
|
|ФИО печатными буквами: _____|

Приложение 16

СООБЩЕНИЕ
о завершении или временном прекращении исследования
безопасности лекарственного средства, разрешенного
к медицинскому применению
(заполняет производитель/заявитель)

Идентификация исследования безопасности
лекарственного средства, разрешенного к медицинскому
применению (далее - исследование безопасности)

|Кодовый номер протокола, присвоенный производителем/заявителем (или |
|его представителем)
|
|
|
|Полное название исследования безопасности
|
|
|

|Дата согласования с уполномоченным государственным органом Кыргызской|
|Республики в области здравоохранения в сфере обращения лекарственных |
|средств: "___" _____ 20__ года |

Идентификация производителя/заявителя
(или его представителя)
(отметьте соответствующие пункты)

[ ]	Сообщение о завершении или временном прекращении исследования безопасности в уполномоченный орган
[ ]	Производитель:
[ ]	Заявитель/или его представитель:
	Лицо или организация, уполномоченная производителем/заявителем для предоставления данного сообщения:
	ФИО контактного лица:
	Адрес места нахождения:

Телефон:	
Факс:	
Электронная почта:	
Производитель:	

Завершение или временное прекращение (необходимо указать) исследования безопасности "___" _____ 20__ года	
Является ли данное завершение исследования безопасности досрочным?	Да ☐ Нет ☐
Или это является временным прекращением исследования безопасности?	Да ☐ Нет ☐
Если "да", укажите причину(ы) досрочного завершения или временного прекращения исследования безопасности:	
Коротко опишите в приложении (в произвольной форме): - обоснование временного прекращения исследования безопасности или его досрочного завершения;	

|- влияние досрочного завершения исследования на оценку результатов |
|исследования безопасности и общую оценку рисков и ожидаемой пользы |
|от применения исследуемого лекарственного средства |
|Производитель/заявитель/или его представитель, предоставляющий |
|сообщение о завершении или временном прекращении исследования |
|безопасности в уполномоченный государственный орган Кыргызской |
|Республики в области здравоохранения в сфере обращения лекарственных |
|средств: |
|Я, нижеподписавшийся, этим подтверждаю от лица |
|производителя/заявителя (или его представителя), что предоставленная |
|выше информация является верной |
|ФИО (печатными буквами) _____|
|Подпись: _____ |
|Дата "___" _____ 20__ года |

Приложение 17

СТРУКТУРА
отчета об исследовании безопасности лекарственного средства, разрешенного к медицинскому применению в Кыргызской Республике

Структура отчета об исследовании безопасности лекарственного средства, разрешенного к медицинскому применению (далее - исследование) является обобщенной. Она применима для описания исследования любого терапевтического, профилактического или диагностического средства, проведенного на пациентах, в котором собрано клиническое и статистическое описание, анализ данных,

сопровождающиеся таблицами и рисунками в основном тексте или после него. Кроме того, в приложениях предоставляются сведения об исследуемых и детальная статистическая информация. Основные принципы составления отчета и его структуру можно использовать для разных видов исследований. Рекомендовано в структуру отчета включать такие позиции:

1) титульная страница:

название отчета; название лекарственного средства; краткое описание дизайна, продолжительности исследования, дозирование лекарственного средства, контингента исследуемых; идентификация протокола; дата начала, дата окончания исследования; дата предоставления отчета. Название производителя/заявителя/или его представителя, фамилия представителя производителя/заявителя/или его представителя; фамилия и должность лица, которое подписывает отчет со стороны производителя/заявителя или его представителя об исследовании; информация об организации, уполномоченной производителем/заявителем или его представителем производить исследование, а также ее местонахождение и контактные телефоны (если такая назначается); фамилия, должность и подпись лица, которое подписывает отчет со стороны уполномоченного государственного органа Кыргызской Республики в области здравоохранения в сфере обращения лекарственных средств; фамилия, должность и подпись руководителя исследования (если такой назначается), который подписывает отчет;

2) административная структура исследования и исследователи (название, адрес места нахождения, тех лечебных учреждений, где проводилось исследование; фамилии, имя, отчество исследователей, их подписи и телефоны для контакта);

3) график проведенного аудита исследования производителем/заявителем/или его представителем (дата, фамилия, имя, отчество лица со стороны производителя/заявителя/или его представителя, которые проводили аудит и их подписи);

4) резюме (предоставляется краткое описание исследования по числовым данным для иллюстрации результатов);

5) содержание отчета (включая перечень и расположение приложений, таблиц);

6) перечень сокращений и определение терминов;

7) введение (краткое описание проблемы по поводу которой проводилось исследование). Основываясь на обзоре литературных источников и другой информации, кратко излагаются сведения относительно проблем безопасности применения исследуемого лекарственного средства;

8) информация о лекарственном средстве (отмечается МНН и торговое название, фармакотерапевтическая группа, состав лекарственного средства, форма выпуска, его механизм действия, фармакодинамика, фармакокинетика, показания к назначению, способ применения и дозы, побочное действие, противопоказания, передозировка, особенности применения, особенности взаимодействия с другими лекарственными средствами, условия и срок хранения);

9) цель и задачи исследования;

10) план исследования;

- описание дизайна исследования; схематическое изображение процедур и этапов исследования;

- обоснование плана (дизайна) исследование, в том числе выбора исследуемых групп;

- выбор исследуемых: критерии включения; критерии исключения; методы формирования исследуемых групп (в случае использования когортного дизайна исследования или "случай-контроль");

- лечение: предназначенное лечение; дозы, способ и продолжительность введения исследуемого лекарственного средства; предыдущая и сопутствующая терапия; соблюдение исследуемыми режима лечения;

- использованные статистические методы;

- изменения относительно запланированного проведения исследования или анализа;

11) оценка эффективности исследуемого лекарственного средства;

- показатели, которые анализируются (вместе с таблицами, рисунками);

- выводы об эффективности;

12) оценка безопасности исследуемого лекарственного средства;

- значение и оценка основных и второстепенных показателей безопасности исследуемого лекарственного средства, которые использовались при проведении исследования: лабораторные или другие диагностические показатели исследуемых, которые касаются вопросов безопасности; значение и оценка патологически измененных лабораторных или других диагностических показателей; параметры жизненно важных функций организма, данные объективного исследования и иная информация обследования, которая касается вопросов безопасности; ее значение и оценка; субъективные ощущения исследуемых, которые касаются вопросов безопасности; их значение и оценка;

- побочные реакции: краткое резюме относительно побочных реакций; выявленные побочные реакции и их влияние на исследуемого; перечень серьезных (предвиденных, непредвиденных), несерьезных (предвиденных, непредвиденных) побочных реакций (вместе с таблицами, рисунками); оценка таких последствий побочных реакций исследуемого лекарственного средства, как: смерть, инвалидизация, аномалия развития плода, госпитализация, продление срока госпитализации, выздоровление с последствиями, выздоровление без последствий и прочее;

- значение и оценка взаимодействия исследуемого лекарственного средства с другими лекарствами, как причины возникновения побочных реакций (если проводилось);

- значение и оценка влияния заболевания на исследуемое лекарственное средство, как причины возникновения побочных реакций;

- значение и оценка медицинских ошибок, как причины возникновения побочных реакций (если проводилось);

- вид и объем медицинской помощи исследуемым в случае

возникновения побочной реакции при применении исследуемого лекарственного средства (если таковая предоставлялась);

- выводы о безопасности;

13) обсуждение полученных результатов исследования;

14) обобщенные выводы исследования;

15) таблицы, рисунки, графики, на которые были сделаны ссылки, но не вошедшие в текст:

- демографические данные (рисунки, таблицы);
- данные об эффективности (с рисунками, таблицами);
- данные о безопасности (рисунки, таблицы);

16) методы защиты исследуемых и исследования. (Указывается информация о том, подвергались ли исследуемые опасности во время исследования, или информация относительно этих лиц, полученная во время исследования, была конфиденциальной. Отмечаются обстоятельства и гарантии об исследовании/исследуемых, при наличии которых эта информация оставалась конфиденциальной или могла быть предоставлена организациям, которые не участвовали в этом исследовании);

17) список литературы;

18) приложения;

- информация об исследовании: протокол и поправки к протоколу; перечень и характеристики исследователей; подписи исследователя(ей) или руководителя исследования; сертификаты аудита (если проводились); документация о статистических методах; публикации, основанные на результатах исследования; важные публикации, на которые ссылаются в данном отчете;
- перечень данных о исследуемых: соблюдение режима лечения исследуемыми; данные относительно эффективности; данные относительно безопасности (перечень побочных реакций; перечень индивидуальных показателей лабораторных исследований у исследуемых, если требует уполномоченный государственный орган Кыргызской Республики в области здравоохранения в сфере обращения лекарственных средств);
- документация регистрации всех данных, которые касаются побочных реакций лекарственных средств.

Приложение 18

УВЕДОМЛЕНИЕ
относительно дефекта качества

1	Кому: (смотреть список в дополнении, если больше чем один)
2	Класс дефекта качества средства, которое отзывается

	I II (обвести кругом один из них)
3	Фальсификат/подделка (отметить)
4	Лекарственное средство:
5	Регистрационный номер:
6	Торговое название:
7	МНН, или непатентованное название:
8	Дозировка:
9	Состав:
10	Номер серии:
11	Срок годности:
12	Количество упаковок и количество в серии:
13	Дата производства:

14	Владелец регистрационного удостоверения:
15	Производитель: Уполномоченное лицо: Телефон/факс/e-mail:
16	Организация, которая проводит отзыв (если отличается):
	Уполномоченное лицо:
	Телефон, факс, e-mail:
17	Порядковый номер отзыва (если имеется):
18	Деталь дефекта качества/причины отзыва:
19	Информация относительно дистрибуции, включая экспорт
	(тип потребителя, в т.о. ЛПЗ):
20	Мероприятия, проведенные ответственной организацией:
21	Предлагаемые мероприятия:
22	От организации:
23	Контактное лицо: Телефон:

24	Подпись:
25	Дата:
26	Время:

Приложение 19

ПОКАЗАТЕЛИ
качества и безопасности лекарственных средств

Устанавливаются следующие показатели качества, включаемые в нормативные документы в зависимости от лекарственной формы:

1) аэрозоли:
- упаковка;
- маркировка;
- описание;
- подлинность;
- микробиологическая чистота;
- посторонние примеси;
- масса;
- величина частиц;
- вода;
- клапан(*);
- количество доз в баллоне (в аэрозольной упаковке);
- процент выхода содержимого упаковки;

2) жидкие инъекционные лекарственные формы:
- упаковка;
- маркировка;
- описание;
- подлинность;
- количественное определение;
- содержание механических включений;
- пирогенность;
- стерильность;
- токсичность;
- плотность;
- pH;
- посторонние примеси;

- номинальный объем;
- цветность;
- осмолярность(*);
- прозрачность и степень мутности;
- угол вращения(*);

3) жидкие лекарственные формы для внутреннего и наружного применения:
- упаковка;
- маркировка;
- описание;
- подлинность;
- количественное определение;
- микробиологическая чистота;
- плотность;
- pH;
- посторонние примеси;
- вязкость(*);
- кислотность;
- номинальный объем;

4) капли глазные:
- упаковка;
- маркировка;
- описание;
- подлинность;
- количественное определение;
- содержание механических включений;
- стерильность;
- pH;
- посторонние примеси;
- вязкость(*);
- цветность;
- осмолярность(*);
- прозрачность и степень мутности;

5) капсулы:
- упаковка;
- маркировка;
- описание;
- подлинность;
- количественное определение;
- микробиологическая чистота;
- однородность;
- посторонние примеси;
- средняя масса;
- распадаемость;
- растворимость(*);

6) мази:
- упаковка;
- маркировка;
- описание;

- подлинность;
- количественное определение;
- микробиологическая чистота(*);
- стерильность(*);
- однородность;
- pH;
- посторонние примеси;
- масса;

7) настойки:
- упаковка;
- маркировка;
- описание;
- подлинность;
- количественное определение(*);
- микробиологическая чистота;
- плотность;
- номинальный объем;
- сухой остаток;
- спирт;

8) пластыри:
- упаковка;
- маркировка;
- описание;
- подлинность;
- количественное определение(*);
- микробиологическая чистота;
- потеря в массе при высушивании;
- количество пластырной массы;
- содержание влаги;

9) сборы и лекарственное растительное сырье:
- упаковка;
- маркировка;
- описание;
- количественное определение(*);
- масса;
- распадаемость(*);
- зола, нерастворимая в хлористоводородной кислоте;
- влажность;
- зола общая;
- качественные реакции;
- микроскопия;
- минеральная примесь;
- органическая примесь;
- частицы сырья, изменившие окраску;
- степень зараженности амбарными вредителями;
- радиоактивность(*);

10) субстанции лекарственных средств:
- упаковка;
- маркировка;

- описание;
- подлинность;
- количественное определение;
- микробиологическая чистота;
- токсичность;
- плотность;
- pH;
- посторонние примеси;
- кислотность;
- цветность;
- хлориды;
- удельное вращение;
- температура плавления;
- сульфаты;
- потеря в массе при высушивании;
- прозрачность и степень мутности;
- растворимость;
- сульфатная зола;
- зола, нерастворимая в хлористоводородной кислоте;
- запах;
- зола;
- показатель преломления;
- температура затвердевания;
- температурные пределы перегонки;
- удельный показатель поглощения;
- щелочность;

11) суппозитории:
- упаковка;
- маркировка;
- описание;
- подлинность;
- количественное определение;
- микробиологическая чистота;
- однородность;
- посторонние примеси;
- кислотность;
- температура плавления;
- средняя масса;
- время растворения(*);

12) суспензии и эмульсии:
- упаковка;
- маркировка;
- описание;
- подлинность;
- количественное определение;
- pH;
- время седиментационной устойчивости (для суспензий);
- ресуспендируемость;

13) сухие инъекционные лекарственные формы:

- упаковка;
- маркировка;
- описание;
- подлинность;
- количественное определение;
- содержание механических включений;
- пирогенность;
- стерильность;
- токсичность;
- pH;
- посторонние примеси;
- масса;
- цветность;
- хлориды;
- удельное вращение;
- температура плавления;
- сульфаты;
- потеря в массе при высушивании;
- прозрачность и степень мутности;
- растворимость;
- сульфатная зола;

14) таблетки:
- упаковка;
- маркировка;
- описание;
- подлинность;
- количественное определение;
- микробиологическая чистота;
- однородность;
- посторонние примеси;
- средняя масса;
- распадаемость(*);
- потеря в массе при высушивании;
- растворимость;
- прочность;
- твердость;

15) экстракты:
- упаковка;
- маркировка;
- описание;
- подлинность;
- количественное определение;
- микробиологическая чистота;
- плотность;
- номинальный объем;
- сухой остаток;
- спирт;
- влага;

16) вакцины, анатоксины:

- упаковка;
- маркировка;
- описание;
- подлинность;
- растворимость (для сухих препаратов); распадаемость (для таблеток);
- прозрачность и цветность;
- отсутствие механических включений;
- pH;
- массовая доля влаги;
- вакуум (защитный газ, герметизация);
- химические показатели(*) (белок; азот белковый, общий; нуклеиновые кислоты; полисахариды и т.п.);
- стерильность (для живых вакцин - отсутствие посторонних микроорганизмов и грибов);
- микробиологическая чистота (для неинъекционных форм);
- пирогенность(*);
- токсичность;
- специфическая безопасность(*);
- специфическая активность(*) (иммуногенность);
- антигенная активность(*);
- полнота сорбции (для сорбированных препаратов);
- термостабильность(*);
- примеси;
- производственные штаммы;
- вещества, вносимые в препарат;
- (*) содержание антибиотика;
- растворители, выпускаемые в комплекте с препаратом;
- условия транспортирования и хранения;

17) питательные среды, растворы и ростовые факторы для культивирования клеток:
- упаковка;
- маркировка;
- описание;
- растворимость(*);
- прозрачность и цветность;
- pH;
- массовая доля влаги(*);
- хлор-ион(*);
- глюкоза(*);
- аминный азот(*);
- белок(*);
- буферная емкость(*);
- осмотичность(*);
- осмоляльность(*);
- стерильность;
- токсичность(*);
- специфическая активность;
- примеси(*);

- условия транспортирования и хранения;

18) иммуноглобулины:

- упаковка;
- маркировка;
- описание;
- подлинность;
- растворимость (для сухих препаратов);
- прозрачность и цветность (для жидких и сухих после растворения);
- отсутствие механических включений;
- pH;
- массовая доля влаги;
- вакуум;
- белок;
- электрофоретическая однородность;
- молекулярные параметры;
- фракционный состав;
- термостабильность (для жидких препаратов);
- стерильность;
- пирогенность;
- антигенность;
- токсичность;
- специфическая активность (для специфических противовирусных, антибактериальных или антитоксических Ig - содержание антител, выраженное в МЕ, титрах и т.п.; для препаратов, обогащенных иммуноглобулинами классов А или М, - количественное их содержание; для противоаллергических препаратов - противоаллергическая активность и т.п. в зависимости от препарата);
- специфическая безопасность: контроль на отсутствие HbsAg, АТ к ВИЧ-1 и ВИЧ-2 (др. контаминанты крови человека в случае установленной необходимости) (все препараты); антикомплементарность (для Ig, предназначенных для внутривенного введения); гипотензивное действие (для гистаглобулина, гистасеротоглобулины и т.п.).;
- условия транспортирования и хранения;

19) сыворотки гетерологичные:

- упаковка;
- маркировка;
- описание;
- подлинность;
- растворимость(*);
- прозрачность и цветность (после растворения);
- отсутствие механических включений;
- pH;
- массовая доля влаги(*);
- вакуум (герметизация);
- белок;
- стерильность;
- пирогенность;
- токсичность;

- специфическая активность;
- удельная активность;
- вещества, вносимые в препарат;
- растворители, выпускаемые в комплекте с препаратом(*);
- условия транспортирования и хранения;

20) эубиотики:
- упаковка;
- маркировка;
- описание;
- подлинность;
- растворимость;
- средняя масса;
- pH;
- массовая доля влаги;
- вакуум (защитный газ, герметизация);
- безопасность;
- микробиологическая чистота;
- специфическая активность;
- производственные штаммы;
- условия транспортирования и хранения;

21) аллергены и аллергоиды:
- упаковка;
- маркировка;
- описание;
- подлинность;
- pH;
- белковый азот;
- стерильность;
- токсичность;
- специфическая активность;
- специфическая безопасность;
- дополнительная характеристика препарата;
- вещества, вносимые в препарат;
- растворители и реагенты, выпускаемые в комплекте с препаратом;
- условия транспортирования и хранения;

22) иммуномодуляторы:
- упаковка;
- маркировка;
- описание;
- подлинность;
- растворимость;
- прозрачность и цветность раствора(*);
- pH;
- массовая доля влаги;
- вакуум (защитный газ, герметизация);
- химические показатели (белок; азот белковый, общий; нуклеиновые кислоты; полисахариды и т.п.);
- стерильность;

- пирогенность;
- токсичность;
- (*) специфическая безопасность, в т.ч. контроль на отсутствие HbsAg, АТ к ВИЧ-1 и ВИЧ-2 (др. контаминанты крови человека в случае установленной необходимости);
- специфическая активность;
- примеси;
- вещества, вносимые в препарат;
- условия транспортирования и хранения;

23) бактериофаги:
- упаковка;
- маркировка;
- описание;
- подлинность;
- средняя масса (для таблеток и свечей);
- распадаемость - для таблеток; растворимость - для свечей;
- стерильность: допустимая бактериальная контаминация (для таблеток, свечей, мазей);
- токсичность;
- специфическая активность;
- производственные штаммы;
- условия транспортирования и хранения;

24) диагностические препараты:
- упаковка;
- маркировка;
- описание;
- подлинность;
- растворимость;
- pH(*);
- вакуум (защитный газ, герметизация);
- массовая доля влаги;
- стерильность (допустимая бактериальная контаминация);
- специфическая активность;
- производственные штаммы;
- реагенты, выпускаемые в комплекте с препаратом;
- условия транспортирования и хранения;

25) тест-системы иммуноферментные:
- упаковка;
- маркировка;
- описание;
- подлинность;
- растворимость;
- pH;
- вакуум (защитный газ, герметизация);
- массовая доля влаги;
- стерильность или допустимая бактериальная контаминация;
- специфическая активность;
- реагенты, выпускаемые в комплекте;
- условия транспортирования и хранения;

26) бактериальные питательные среды;
- упаковка;
- маркировка;
- описание;
- подлинность;
- растворимость;
- прозрачность и цветность раствора;
- pH раствора (экстракта - для сред, содержащих агар);
- массовая доля влаги;
- общий азот;
- аминный азот;
- хлориды;
- углеводы;
- прозрачность студня среды (для плотных сред);
- специфическая активность - (чувствительность среды, скорость роста и стабильность основных биологических свойств микроорганизмов, ингибирующие, дифференцирующие свойства), набор которых и используемые методики зависят от назначения среды;
- условия транспортирования и хранения.

Примечание: (*) - Раздел вносится при необходимости.