

Приложение 16

Подтверждение уполномоченным лицом соответствия серии продукции и выпуск серии

Область применения

Настоящее приложение устанавливает порядок подтверждения соответствия, выполняемого уполномоченным лицом, и требования к выпуску серий лекарственных средств для человека и животных в реализацию согласно действующему порядку. Принципы данного приложения применяются также к лекарственным средствам для исследований, предназначенных для человека.

Настоящее приложение не охватывает все возможные случаи подтверждения соответствия и не относится к продукции, выпуск которой регламентируется специальными требованиями (такими, как препараты крови или иммунные препараты).

Основные требования к выпуску серии продукции приводятся в регистрационном досье и документах, оформленных при государственной регистрации. Ни одно из положений настоящего приложения не может использоваться, если оно выходит за рамки установленных требований.

Основные положения

Держатель регистрационного досье несет полную ответственность за характеристики лекарственного средства в течение его срока годности, за его безопасность, качество и эффективность.

Уполномоченное лицо несет ответственность за подтверждение того, что каждая отдельная серия продукции произведена и проверена в соответствии действующими требованиями, регистрационным досье и настоящим стандартом (GMP).

Процесс выпуска серии включает в себя следующее:

(i) Проверку производства и контроля серии в соответствии с инструкцией по выпуску продукции.

(ii) Сертификацию серии готовой продукции уполномоченным лицом, удостоверяющим, что серия соответствует требованиям настоящего стандарта (GMP) и регистрационному досье. Это является подтверждением качества выпускаемой серии.

(iii) Передачу ан склад готовой продукции (торговый склад) и/или отправку на экспорт серии готовой продукции, которые следует выполнять с учетом сертификации уполномоченным лицом. Если эта передача осуществляется не на площадке, на которой выполнена сертификация, то ее следует проводить в соответствии с письменным соглашением между сторонами.

Целью контроля серии продукции является подтверждение, в первую очередь того, что:

(i) Серия произведена и проверена в соответствии с требованиями регистрационного досье.

(ii) Серия произведена и проверена в соответствии с требованиями настоящего стандарта (GMP).

(iii) Учтены все другие относящиеся к предмету требования.

(iv) В случае, если требуется расследование или отзыв согласно главе 8 части I настоящего стандарта, должны быть доступны уполномоченное лицо, выполнившее сертификацию или подтверждение¹, и вся необходимая документация.

1 Процесс сертификации

1.1 Каждая серия готовой продукции должна быть сертифицирована² уполномоченным лицом до ее выпуска в реализацию или отправки на экспорт. Сертификация может быть выполнена только уполномоченным лицом производителя и/или импортера, указанным в регистрационном досье.

1.2 Уполномоченное лицо, выполняющее сертификацию или подтверждение серии, должно четко знать область своей ответственности. Уполномоченное лицо должно периодически проходить обучение в отношении вида продукции, процесса производства, технического развития и изменений в настоящем стандарте (GMP).

1.3 Различные стадии процесса производства серии до сертификации, импорта, испытаний и хранения могут выполняться на разных площадках. Независимо от числа площадок уполномоченное лицо, выполняющее сертификацию готовой продукции, должно удостовериться в том, что все необходимые стадии выполнены в соответствии с фармацевтической системой качества согласно настоящему стандарту (GMP), регистрационному досье и другим требованиям.

1.4 Каждая производственная площадка должна располагать, как минимум, одним уполномо-

¹ В приложении 1 к данному приложению приведена информация, необходимая для подтверждения, если уполномоченное лицо отвечает за серию, передаваемую с одной площадки на другую.

² Содержание сертификата серии лекарственных средств приведено в приложении 2 к данному приложению.

Правила GMP EC 2019

ченным лицом.

1.4.1 Если на площадке выполняется лишь часть производственных операций с серией, то уполномоченное лицо на этой площадке должно, как минимум, подтвердить, что операции на площадке выполнены в соответствии с настоящим стандартом (GMP) и письменным соглашением, в котором подробно указаны операции, за которые отвечает данная площадка. Если уполномоченное лицо отвечает за подтверждение соответствия этих операций регистрационному досье, то оно должно иметь доступ ко всем материалам досье.

1.4.2 Уполномоченное лицо, которое сертифицирует серию готовой продукции, может нести полную ответственность за все стадии производства серии или эта ответственность может быть разделена с другими уполномоченными лицами, подтверждающими отдельные стадии производства и контроля серии. Это могут быть другие уполномоченные лица, которые работают у одного и того же держателя регистрационного досье, либо у разных держателей регистрационного досье.

1.4.3 Любое разделение ответственности между уполномоченными лицами в отношении подтверждения серии определено в документе, согласованном всеми сторонами. Этот документ должен детально определять ответственность за оценку влияния любых отклонений серии от требований настоящего стандарта (GMP) или регистрационного досье.

1.5 Для лекарственных средств, произведенных за пределами Российской Федерации, ввоз продукции и сертификация являются завершающими стадиями производства, после которых серия передается на торговый склад.

1.5.1 Порядок сертификации приведен в разделе 1 данного приложения и распространяется на все лекарственные средства, предназначенные для реализации в Российской Федерации или для экспорта, независимо от сложности цепи снабжения и расположения производств.

1.5.2 В соответствии с п. 1.4. данного приложения уполномоченное лицо, выполняющее сертификацию серии готового лекарственного средства, может учесть подтверждение от других уполномоченных лиц, разделяя определенную ответственность в отношении производства или импорта, осуществляемого на других площадках в Российской Федерации или другими держателями регистрационного досье.

1.5.3 Уполномоченное лицо должно учитывать условия хранения и транспортирования серии и образцов, если они отправляются раздельно, до выдачи сертификата на серию.

1.5.4 Уполномоченное лицо, сертифицирующее готовую продукцию, несет ответственность за то, что каждая серия готового лекарственного средства произведена в соответствии с требованиями настоящего стандарта (GMP) и регистрационного досье. За исключением случаев, когда между Российской Федерацией и экспортирующей страной заключено соглашение о взаимном признании инспекций или аналогичное соглашение, уполномоченное лицо отвечает за проведение в полном объеме количественного и качественного анализа, как минимум, для всех активных субстанций и всех других испытаний или проверок, необходимых для подтверждения качества лекарственных средств в соответствии с регистрационным досье.

1.5.5 Отбор образцов импортируемой продукции должен быть полностью представительным для серии. Образцы могут отобраны при ввозе продукции в Российскую Федерацию или отобраны на производственной площадке в другой стране в соответствии с техническим обоснованием, которое входит в систему качества компании. Ответственность за отбор образцов должна быть определена в письменном соглашении между сторонами. Порядок транспортирования образцов, отобранных за пределами Российской Федерации, должен соответствовать требованиям к транспортированию серии, которую они представляют.

1.5.6 Если отбор образцов выполняется на производственной площадке в другой стране, то техническое обоснование должно включать в себя формальную оценку риска для установления и предотвращения рисков. Эта оценка должна быть оформлена документально и включать, как минимум, следующее:

(i) Аудит производственной деятельности, включая отбор образцов в другой стране, и оценка последующих этапов транспортирования серии и образцов для подтверждения того, что образцы являются представительными для ввозимой серии.

(ii) Детальный научный анализ, включая анализ вспомогательных данных для подготовки заключения о том, что образцы отобранные в другой стране, являются представительными для ввозимой серии. Этот анализ должен включать, как минимум:

- Описание процесса отбора образцов в другой стране;
- Описание условий транспортирования образцов и ввезенной серии с обоснованием любых отклонений;
- Сравнительный анализ образцов, отобранных в другой стране и образцов, отобранных после ввоза;
- Длительность интервала времени между отбором образцов и ввозом серии и подготовка данных для обоснования пределов.

(iii) Проведение рандомизированного периодического анализа образцов, отобранных после ввоза, для обоснования доверия к образцам, отобранным в другой стране.

(iv) Рассмотрение любых необычных результатов или обнаруженных отклонений от спецификации. Это следует учесть при оценке доверия к образцам, отобранным на производственной площадке в другой стране и о результатах следует уведомлять надзорный орган в введении которого находится площадка, где проводится сертификация. Такое событие следует рассматривать как потенциальный дефект для качества и расследовать согласно главе 8 части I настоящего стандарта.

1.5.7 Различные серии ввозимой готовой продукции могут быть произведены из одной серии нерасфасованной продукции (балк-продукции). Уполномоченные лица, выполняющие сертификацию разных серий готовой продукции могут основывать свои решения на контроле качества первой ввезенной серии готовой продукции при условии документального обоснования использованием анализа рисков. При этом следует учесть требования п. 1.5.6 в отношении доверия к образцам, отобранным в других странах. Обоснование подтверждения целостности и идентичности серии ввезенной готовой продукции должно быть оформлено документально и включать как минимум, следующее:

- (i) Требования к хранению нерасфасованной продукции (балк-продукции) до расфасовывания;
- (ii) Условия хранения и транспортирования серии готовой продукции соответствуют установленным сериям;
- (iii) Груз находится в сохранном состоянии и отсутствуют признаки его повреждения при хранении или транспортировании;
- (iv) Обозначение продукции выполнено правильно;
- (v) Испытанные образцы являются представительными для всех серий готовой продукции, полученной из одной серии нерасфасованной продукции.

1.6 Уполномоченное лицо должно лично удостовериться в выполнении следующих условий до выдачи сертификата на серию для выпуска в реализацию или для экспорта:

- (i) Сертификация выполнена в соответствии с регистрационным досье;
- (ii) Выполнены другие требования в соответствии с законодательством;
- (iii) Сертификат зарегистрирован в соответствующем регистре или другом эквивалентном документе.

1.7 В дополнение к этому уполномоченное лицо отвечает за выполнение требований п.п. 1.7.1–1.7.21. Эти функции могут быть переданы лицам, получившим необходимую подготовку или третьей стороне. Уполномоченное лицо должно доверять свою работу на фармацевтической системе качества и должно проверять, что это доверие обосновано.

1.7.1 Вся деятельность по производству и контролю лекарственных средств должна соответствовать настоящему стандарту (GMP).

1.7.2 Вся цепь поставок активной субстанции и лекарственного средства вплоть до сертификации должна быть оформлена документально и быть доступна уполномоченному лицу. К этому относятся проа исходных и упаковочных материалов для лекарственного средства и любые другие материалы, отнесенные к критическим по результатам анализа рисков в производственном процессе. Документ предпочтительно оформит в виде схемы, на которой показаны все участвующие стороны, включая субподрядчиков для выполнения критических стадий, например, стерилизации материалов и оборудования для асептического производства.

1.7.3 Проведение всех аудитов площадок, участвующих в производстве и контроле лекарственных средств и производстве активных субстанций и все отчеты об аудитах доступны уполномоченному лицу, проводящему сертификацию.

1.7.4 Все площадки по производству, проведению анализов и сертификации соответствуют требованиям регистрационного досье.

1.7.5 Вся деятельность по производству и контролю соответствует требованиям регистрационного досье.

1.7.6 Источник и спецификации на исходные и упаковочные материалы, использованные в производстве серии, соответствуют регистрационному досье. Поставщик имеет систему качества, которая предусматривает поставку только материалов требуемого качества.

1.7.7 Лекарственные средства и активные субстанции для них произведены в соответствии с настоящим стандартом (GMP), и где требуется, их реализация выполняется в соответствии с правилами обращения в системе оптовых поставок (GDP) для активных субстанций.

1.7.8 Ввоз активных субстанций, используемых для производства лекарственных средств для человека, соответствует действующим требованиям.

1.7.9 Вспомогательные вещества для лекарственных средств, на которые распространяется настоящий стандарт, также произведены в соответствии с ним.

1.7.10 Где требуется, статус по трансмиссивной губчатой энцефалопатии всех материалов, используемых в производстве серии соответствует регистрационному досье.

1.7.11 Вся документация находится в полном составе и утверждена лицами, имеющими на то право. Все виды внутрипроизводственного контроля и проверки выполнены.

1.7.12 Все процессы производства и контроля остаются в аттестованном состоянии. Персонал прошел обучение и имеет требуемую квалификацию.

1.7.13 Данные контроля качества готовой продукции соответствуют спецификации на готовую

Правила GMP ЕС 2019

продукцию согласно регистрационному досье или, где это разрешено, программе выпуска в реальном времени.

1.7.14 Все обязанности перед надзорными органами после реализации, относящиеся к производству или контролю, выполнены. Последующий анализ стабильности подтверждает сертификацию.

1.7.15 Проведена оценка влияния любых факторов на производство или контроль и выполнены дополнительные проверки и испытания.

1.7.16 Все исследования, относящиеся к сертифицируемой серии (включая расследования причин выхода за пределы спецификации и необычных тенденций), завершены с результатами, достаточными для сертификации.

1.7.17 Любые последующие рекламации, расследования или отзывы не влияют на условия сертификации данной серии.

1.7.18 Существует необходимое техническое соглашение.

1.7.19 Действует и поддерживается программа самоинспекций.

1.7.20 Действует порядок сбыта и отгрузки.

1.7.21 При поставке лекарственных средств для человека на рынок Российской Федерации на упаковках предусмотрены знаки (средства) безопасности в соответствии с требованиями, если это необходимо.

1.8 Для некоторых видов продукции могут применяться специальные руководства, например, приложение 2 к настоящему стандарту «Производство биологически активных субстанций и лекарственных средств для человека» и приложение 3 «Производство радиофармацевтических препаратов».

1.9 В случае параллельного импорта и параллельной поставки любые операции по переупаковке уже выпущенной серии должны быть согласованы с надзорным органом.

1.9.1 До сертификации переупакованной серии уполномоченное лицо должно подтвердить соответствие действующим требованиям к параллельному импорту и параллельной поставке.

1.9.2 Уполномоченное лицо держателя регистрационного досье, ответственное за сертификацию серии переупакованной готовой продукции, должно удостоверить, что переупаковка выполнена с требованиями, относящимися к переупакованной продукции и настоящему стандарту (GMP).

1.10 Регистрация сертификации уполномоченным лицом.

1.10.1 Сертификация лекарственного средства регистрируется уполномоченным лицом в регистре или эквивалентном документе, предназначенном для этой цели. Запись о регистрации должна свидетельствовать, что каждая серия соответствует действующим требованиям. Запись должна быть сделана после выполнения операции и сохраняться в течение установленного периода времени, но не менее пяти лет.

1.10.2 Контрольный отчет должен быть выполнен в соответствии с действующими требованиями.

2 Использование оценок соответствия требованиям GMP, выполненных третьими сторонами, например, аудитов

В некоторых случаях уполномоченное лицо может доверять правильно функционирующей фармацевтической системе качества производств, выпускающих продукцию, и основываться на аудитах, проведенных третьими сторонами.

2.1 Доверие оценкам, выполненными третьими сторонами, должно основываться на главе 7 части I настоящего стандарта (GMP) для того, чтобы определить, согласовать и контролировать работу по контракту.

2.2 Особое внимание следует уделить согласованию отчетов о проведении аудитов:

(i) Отчет о проведении аудита должен отражать соответствие требованиям настоящего стандарта (GMP), например, в отношении фармацевтической системы качества, всей документации по производству и контролю продукции, например, производству активных фармацевтических субстанций, контролю качества, первичной упаковке и т. д. Все охваченные аудитом стороны работы должны быть четко изложены и оформлены в виде отчета о проведении аудита.

(ii) Следует установить, соответствует ли производство и контроль качества активной субстанции и лекарственного средства требованиям GMP, или, в случае производства в третьей стране, являются ли действующие в ней правила GMP эквивалентными настоящему стандарту.

(iii) В случае работы по контракту следует проверить ее соответствие регистрационному досье.

(iv) Уполномоченное лицо должно убедиться в том, что выполнена оценка и согласование отчета о проведении аудита третьей стороной. Уполномоченное лицо должно иметь доступ ко всем материалам, относящимся к аудиту и последующей работе по контракту.

(v) Работа по контракту, оказывающая критическое влияние на качество продукции, должна быть организована в соответствии с принципами анализа рисков (часть III настоящего стандарта). Уполномоченное лицо должно ознакомиться с результатами аудита, относящимися к критическому влиянию на качество продукции, до сертификации соответствующих серий.

(vi) Следует проводить повторные аудиты согласно принципам анализа рисков.

3 Действия в случае непредвиденных отклонений

При соответствии активных субстанций, вспомогательных материалов, упаковочных материалов и лекарственных средств утвержденным спецификациям, уполномоченное лицо может подтвердить сертификацию и или сертифицировать серию, если произошли неожиданные отклонения в производственном процессе или аналитических методах контроля от требований регистрационного досье или требований настоящего стандарта (GMP). Отклонения должны быть тщательно расследованы и первопричина устранена. Это может потребовать внесения изменений в регистрационное досье для продолжающегося производства продукции.

3.1 Следует оценить влияние отклонений в соответствии с принципами анализа рисков (часть III настоящего стандарта). Анализ рисков должен включать следующее:

(i) Оценку возможного влияния отклонения на качество, безопасность и эффективность данной серии и заключение о том, что влияние отклонения незначительно.

(ii) Рассмотрение необходимости включения данной серии в программу последующего контроля стабильности.

(iii) В случае биологических лекарственных средств учет того, что любое отклонение от утвержденного процесса может оказать непредвиденное влияние на безопасность и эффективность.

Принимая во внимание, что ответственность может быть разделена между двумя или несколькими уполномоченными лицами, участвующими в производстве и контроле качества серии, уполномоченное лицо, сертифицирующее серию лекарственного средства, должно знать и принимать во внимание любые отклонения, которые могут влиять на соответствие настоящему стандарту (GMP) и/или регистрационному досье.

4 Выпуск серии

4.1 Выпуск серии лекарственного средства в реализацию допускается только после ее сертификации уполномоченным лицом согласно рассмотренному порядку. До завершения сертификации серия должна находиться на производственной площадке или быть отгружена с соблюдением условий карантина на другую площадку, которая утверждена для этой цели надзорным органом.

4.2 Должны быть предусмотрены средства защиты от отправки несертифицированных серий на склад сбыта. Они могут быть физическими, например, разделение зон или нанесение этикеток, или электронными, например, с использованием аттестованных компьютерных систем. При перемещении несертифицированных серий с одной утвержденной площадки на другую должны сохраняться средства защиты от преждевременного выпуска.

4.3 Этапы, необходимые для извещения площадки, на которую перемещается предназначенная для реализации продукция, о сертификации уполномоченным лицом, должны быть определены в техническом соглашении. Такое извещение уполномоченным лицом должно быть формальным и однозначным и быть выполнено согласно главе 4 части I настоящего стандарта (GMP).

5 Термины и определения

серия нерасфасованной готовой продукции (bulk production batch): Серия продукции с размером, установленным при регистрации лекарственного средства, готовая к фасовке в окончательную упаковку, либо находящаяся в индивидуальных упаковках и готовая для комплектования окончательных упаковок. Серия нерасфасованной продукции может содержать, например, жидкий нерасфасованный продукт, твердые формы (таблетки или капсулы) или наполненные ампулы.

оценка соответствия серии готовой продукции (certification of the finished product batch): Документальное оформление соответствия серии готовой продукции установленным требованиям до выпуска серии в реализацию.

подтверждение (confirmation): Подписанное свидетельство того, что процесс или испытания выполнены в соответствии с правилами GMP и требованиями, установленными при государственной регистрации, и согласованное в письменной форме с уполномоченным лицом, отвечающим за оценку соответствия серии готовой продукции до ее выпуска.

серия готовой продукции (finished product batch): В контексте настоящего приложения означает серию продукции в окончательной упаковке, готовую к выпуску в реализацию.

импортер (importer): Владелец права (держатель лицензии) на импорт лекарственного средства.

соглашение о взаимном признании (Mutual Recognition Agreement – MRA): Соглашение о взаимном признании инспекций со страной, в которой производятся (из которой поставляются) ввозимые лекарственные средства.

уполномоченное лицо (Qualified Person): См. пункт 50 раздела «Общие требования и определения».

Приложение I

Содержание подтверждения об этапе производства лекарственного средства

[Головка бланка письма организации-производителя]

1. Наименование продукции и описание стадии производства (например, парацетамол 500 мг, таблетки, первичная упаковка – блистер)
2. Номер серии
3. Наименование и адрес площадки, где выполняется этап производства
4. Ссылка на техническое соглашение по качеству (в соответствии с главой 7 части I настоящего стандарта)
5. Заявление о подтверждении соответствия.

Настоящим я подтверждаю, что стадии производства, указанные в техническом соглашении по качеству, выполнены в полном соответствии с ГОСТ Р 52249 (GMP) и соглашением о подтверждении соответствия требованиям регистрационного досье, что обеспечено [заказчиком по контракту/производителем, сертифицирующим и выпускающим серию]

6. Фамилия, имя и отчество уполномоченного лица, подтверждающего производство на данном этапе
7. Подпись уполномоченного лица, подтверждающего производство на данном этапе
8. Дата подписания

Приложение II

Содержание сертификата на серию лекарственного средства

[Головка бланка письма организации-производителя]

1. Наименование, активность/эффективность, дозированная форма и размер упаковки (идентично тексту на упаковке готовой продукции)
2. Номер серии готовой продукции
3. Страна/страны назначения серии
4. Заявление о сертификации

Настоящим я подтверждаю, что стадии производства данной серии готовой продукции выполнены в полном соответствии с ГОСТ Р 52249 (GMP) и требованиями регистрационного досье (лицензии на производство) страны/стран назначения

5. Фамилия, имя и отчество уполномоченного лица, выдающего сертификат на серию лекарственного средства
6. Подпись уполномоченного лица, выдающего сертификат на серию лекарственного средства
7. Дата подписания